

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1927-1928

N° 23

SUR QUELQUES
PHÉNOLS TRIHALOGÉNÉS
SYMÉTRIQUES

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1929

PAR

Charles GIROD

Pharmacien de 1^{re} classe

JURY { MM. BOUGAULT, *Président*
LEBEAU, *Professeur*
HÉRISSEY, *Agrégé*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929



UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1927-1928

N° 23

SUR QUELQUES
PHÉNOLS TRIHALOGÉNÉS
SYMÉTRIQUES

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le

1929

PAR

Charles GIROD

Pharmacien de 1^{re} classe

JURY

MM. BOUGAULT, *Président*
LEBEAU, *Professeur*
HÉRISSEY, *Agrégé*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, *Doyen*, O., ,  I.
 PERROT, *Assesseur*, O. ,  I.
 G. DURSANT, *Secrétaire*, ,  I.

PROFESSEURS

MM. H. GAUTIER, O.  ,  I.	Chimie minérale.
RADAIS, O.  ,  I.	Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut, C.  ,  I.	Chimie organique.
PERROT, O.  ,  I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIERE, O.  ,  I.	Zoologie.
GRIMBERT,  ,  I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O.  ,  I.	Pharmacie chimique.
DEL ÉPINE, O.  ,  I.	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET,  ,  I.	Toxicologie.
BOUGAULT,  ,  I.	Chimie analytique.
GORIS,  ,  I.	Pharmacie galénique.
GUERIN,  ,  I.	Botanique Générale.
TASSILLY,  ,  I.	Physique.

Doyen honoraire : M. H. GAUTIER, O. ,  I.

Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. ,  I. et A. VILLIERS, ,  I.

CHARGÉS DE COURS

MM. DAMIENS,  ,  I.	Minéralogie.
MARC HONNORAT,  ,  I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ,  ,  I.	Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

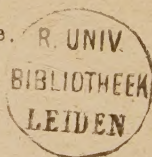
MM. SOMMELET,  ,  I.	MM. LAUNOY,  ,  I.	MM. PICON,  I.
DAMIENS,  ,  A.	HÉRISSEY,  ,  I.	MASCRÉ,  I.
LUTZ,  ,  I.	DELABY,  ,  A.	FABRE,  A.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ,  ,  I.	Chimie générale.
COUSIN,  ,  I.	Chimie analytique.
SOUÈGES,  ,  I.	Micrographie.
LEROUX,  ,  I.	Physique.
DEVAL,  ,  I.	Microbiologie.

HÉRISSEY,  ,  I.	} Agrégés chargés des travaux généraux de chimie de 4 ^e année
DELABY,  ,  A.	
PICON,  ,  I.	

Bibliothécaire en chef : M. BEAULIEUX,  I.



A MON PÈRE

In Memoriam.

A Monsieur P. BRENANS

Docteur ès-Sciences Physiques
Préparateur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien des Dispensaires de l'Assistance Publique
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.*

INTRODUCTION

Des nombreuses méthodes de fixation de l'iode sur les composés organiques, celle qui utilise l'iode et un alcali est déjà ancienne.

LAUTEMANN (1) en chauffant un mélange d'iode et d'acide salicylique obtint à côté d'acides salicyliques iodés, séparés au moyen de leurs sels de soude, le phénol triiodé 1. 2. 4. 6.

Ce chimiste pensait que, dans l'action de l'iode sur l'acide salicylique, l'halogène se substituait directement à l'hydrogène, sans expliquer ce que devenait l'hydrogène déplacé.

C'est KÉKULÉ (2) qui montra que les composés iodés obtenus par LAUTEMANN se formaient seulement quand le mélange d'iode et d'acide salicylique était traité par les alcalis.

D'après KÉKULÉ, l'iode a la propriété de déplacer les atomes d'hydrogène de certaines substances organiques

(1) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1861, t. CXX, p. 299.

(2) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1864, t. CXXXI, p. 221.

en présence d'un corps capable d'oxyder ou de transformer d'une autre façon l'acide iodhydrique formé dans la réaction. Cette théorie a été adoptée pour rendre compte de la formation de composés iodés au moyen d'autres méthodes d'iodation, telles que la méthode de WESELSKY, qui utilise l'iode et l'oxyde de mercure, ou celle qui emploie le chlorure d'iode.

Plus récemment, V. COFMAN (3), en étudiant l'ioduration de l'acide salicylique par le chlorure d'iode, a été conduit à admettre que l'agent actif de la réaction est l'acide hypoiodeux et qu'il en est de même dans toutes les réactions d'ioduration des phénols et d'autres corps organiques.

Cet auteur (4) a établi un procédé de dosage de l'acide hypoiodeux et étudia la vitesse de la transformation représentée par l'équation



décomposition qui contrairement à l'opinion admise s'effectue avec une vitesse mesurable.

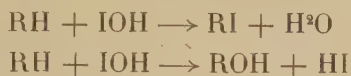
M. BOUGAULT (5) avait déjà précisé le mode d'action du réactif (iode et alcali) qui agit comme oxydant ou iodant suivant les cas. En admettant la présence dans ce réactif de l'acide hypoiodeux, on explique ces deux réactions ainsi : il y a union des éléments de l'acide hypoiodeux avec le composé organique, puis élimination d'une molé-

(3) *Chem. Soc. of London*, 1919, t. CXV, p. 1040.

(4) *Bull. Soc. Chim.*, 1920 (4), t. XXVII, p. 234.

(5) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1917, t. XVI, p. 33.

cule d'eau dans le cas d'iodation, d'une molécule d'acide iodhydrique dans le cas d'oxydation :



LAUTEMANN (*loc. cit.*) pensait que le triiodophénol 1. 2. 4. 6. obtenu par lui provenait de la décomposition sous l'action de la chaleur de l'acide salicylique triiodé formé dans la réaction de l'iode sur l'acide salicylique. Comme il n'existe pas d'acide salicylique triiodé qui puisse donner, par perte d'anhydride carbonique, le triiodophénol 1. 2. 4. 6, il faut admettre que, dans l'action de l'iode et d'un alcali sur l'acide salicylique, l'halogène se substitue non seulement à l'hydrogène, mais aussi au carboxyle.

WERNER (6) a remarqué qu'en faisant réagir trois molécules de brome sur les acides ortho et para oxybenzoïques, ou sur les aldéhydes ortho et para oxybenzoïques, on obtenait le tribromophénol 1. 2. 4. 6, l'atome de brome se substituant aussi au carboxyle ou au groupe-ment aldéhyde.

Je me suis proposé de préparer, en faisant réagir l'iode et un alcali sur les acides salicyliques chloré-5 et dichloré-3. 5, puis sur les mêmes isomères bromés, puis iodés, des phénols iodo-chlorés, iodo-bromés, iodés trihalogénés symétriques.

Dans cette réaction, un atome d'iode se substitue à l'hydrogène en position 3, un second atome se substitue

(6) *Bull. Soc. Chim*, 1886, (2), t. XLVI, p. 275.

en même temps au carboxyle. Si la position 3 est déjà prise par un halogène, un seul atome d'iode se substitue au carboxyle.

J'ai dû préparer la plupart des acides salicyliques chlorés, bromés, iodés qui m'ont servi de matières premières.

J'ai fait aussi quelques essais dans le but de voir si ces acides salicyliques halogénés, introduits dans l'organisme animal, cédaient leur halogène.

J'exposerai les résultats de ce travail dans l'ordre suivant :

PREMIÈRE PARTIE

PHÉNOLS CHLOROIODÉS ISSUS DES ACIDES CHLORO-5 ET DICHLORO-3.5-SALICYLIQUES

CHAPITRE I. — Acide chloro-5-salicylique $C^6H^3(Cl)_5(OH)_2(COOH)_1$ et chloro-4-diiodo-2.6-phénol $C^6H^2(Cl)_4(I^2)_{2.6}(OH)_1$.

I. Historique de l'acide chloro-5-salicylique.

II. Préparation de l'acide chloro-5-salicylique :

A partir du chlore et d'un mélange d'acide salicylique et de sulfure de carbone.

A partir du chloro-5-salicylate d'éthyle.

A partir de l'acide amino-5-salicylique.

III Ether acétique $C^6H^3(Cl)_5(OCOCH^3)_2(COOH)_1$.

IV. Historique du chloro-4-diiodo-2.6-phénol.

V. Préparation du chloro-4-diiodo-2.6-phénol :

A partir de l'acide chloro-5-salicylique.

VI. Ether acétique $C^6H^2(Cl)_4(I^2)_{2.6}(OCOCH^3)_1$.

VII. Ether-oxyde éthylique $C^6H^2(Cl)_4(I^2)_{2.6}(OC^2H^5)_1$.

CHAPITRE II. — Dichloro-2.4-iodo-6-phénol $C^6H^2 (Cl^2)_{2.4} (I)_6 (OH)_1$.

I. Préparation du dichloro-2.4-iodo-6-phénol :

A partir de l'acide dichloro-3.5-salicylique.

II. Ether acétique $C^6H^2 (Cl^2)_{2.4} (I)_6 (OCOCH^3)_1$.

III. Ether-oxyde éthylique $C^6H^2 (Cl^2)_{2.4} (I)_6 (OC^2H^5)_1$.

DEUXIÈME PARTIE

PHÉNOLS BROMIODÉS ISSUS DES ACIDES BROMO-5 ET DIBROMO-3.5-SALICYLIQUES

CHAPITRE I. — Acide bromo-5-salicylique $C^6H^3 (Br)_5 (OH)_2 (COOH)_1$ et bromo-4-diiodo-2.6-phénol $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OH)_1$.

I. Historique de l'acide bromo-5-salicylique.

II. Préparation de l'acide bromo-5-salicylique :

A partir de l'acide salicylique et d'une solution sulfocarbonique de brome.

A partir de l'acide salicylique et du mélange (hydracide et eau oxygénée).

A partir du brome et d'une solution acétique d'acide salicylique, additionnée d'acide sulfurique.

A partir de l'acide amino-5-salicylique.

III. Ether acétique $C^6H^3 (Br)_5 (OCOCH^3)_2 (COOH)_1$.

IV. Ether-sel éthylique $C^6H^3 (Br)_5 (OH)_2 (COOC^2H^5)_1$.

V. Préparation du bromo-4-diiodo-2.6-phénol :

A partir de l'acide bromo-5-salicylique.

VI. Ether acétique $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OCOCH^3)_1$.

VII. Ether-oxyde éthylique $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OC^2H^5)_1$.

VIII. Transformation, sous l'action du carbonate de soude, du bromo-4-diiodo-2.6-phénol en un composé rouge insoluble.

CHAPITRE II. — Acide dibromo-3.5-salicylique $C^6H^2 (Br^2)_{3.5} (OH)_2 (COOH)_1$ et dibromo-2.4-iodo-6-phénol $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OH)_1$.

I. Historique de l'acide dibromo-3.5-salicylique.

II. Préparation de l'acide dibromo-3.5-salicylique :

A partir du brome et d'une solution acétique d'acide salicylique.

A partir de l'acide salicylique et du mélange (hydracide et eau oxygénée).

III. Préparation du dibromo-2.4-iodo-6-phénol :

A partir de l'acide dibromo-3.5-salicylique.

IV. Ether acétique $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OCOCH^3)_1$.

V. Ether-oxyde éthylique $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OC^2H^5)_1$.

TROISIÈME PARTIE

PHÉNOL TRIODÉ ISSU DES ACIDES IODO-5 ET DIODO-3.5-SALICYLIQUES

Acide iodo-5-salicylique $C^6H^3 (I)_5 (OH)_2 (COOH)_1$ et acide diiodo-3.5-salicylique $C^6H^2 (I^2)_{3.5} (OH)_2 (COOH)_1$. Triiodo-2.4.6-phénol $C^6H^2 (I^3)_{2.4.6} (OH)_1$.

I. Historique des acides iodo-5 et diiodo-3.5-salicyliques.

II. Préparation des acides iodo-5 et diiodo-3.5-salicyliques :

A partir de l'acide salicylique et de l'iode, en présence d'oxyde jaune de mercure.

III. Ethers acétiques.

IV. Ethers-sels éthyliques.

V. Préparation du triiodo-2.4.6-phénol :

A partir de l'acide iodo-5-salicylique.

VI. Préparation du triiodo-2.4.6-phénol :

A partir de l'acide diiodo-3.5-salicylique.

QUATRIÈME PARTIE

Recherches sur une décomposition possible des acides iodo-5, bromo-5, chloro-5 et dibromo-3.5-salicyliques dans l'organisme animal.

I. Généralités.

II. Acide iodo-5-salicylique :

Recherche, dans l'urine, des éléments anormaux et de l'acide glycuronique.

Recherche de l'iode libre ou à l'état de combinaison minérale.

Recherche de l'acide iodo-5-salicylique non décomposé. Identification.

III. Acides bromo-5, chloro-5 et débromo-3.5-salicyliques :

Recherche dans l'urine, des éléments anormaux et de l'acide glycuronique.

Recherche des halogènes libres ou à l'état de combinaison minérale.

Recherche des acides halogénés non décomposés. Identification.

CONCLUSIONS

*
* *

Ce travail a été effectué au Dispensaire de l'Assistance Publique du XIV^e arrondissement de Paris dans le laboratoire de M. P. Brenans, Docteur ès-Sciences Physiques, Préparateur à la Faculté de Pharmacie, Pharmacien des Dispensaires de l'Assistance Publique.

Je prie le Maître érudit et dévoué que fut M. P. Bre-
nans de bien vouloir agréer ici l'hommage de mon pro-
fond respect et l'assurance de ma vive gratitude pour
les précieux conseils qu'il m'a sans cesse prodigués.

J'adresse à M. le Professeur Bougault, qui m'a fait
l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, mes
remerciements les plus sincères.

Je remercie également M. Quinquaud, Assistant de
M. Gley au Collège de France, de la cordialité avec la-
quelle il m'a reçu dans son laboratoire et des facilités
qu'il m'a procurées dans l'étude de la décomposition des
acides salicyliques halogénés dans l'organisme ani-
mal.

PREMIÈRE PARTIE

PHÉNOLS CHLOROIODÉS ISSUS DES ACIDES CHLORO-5 ET DICHLORO-3.5- SALICYLIQUES

J'ai préparé le phénol chlorodiiodé $C^6H^2(Cl)_4(I^2)_{2.6}(OH)_1$ en faisant réagir l'iode en présence de soude sur l'acide chloro-5-salicylique.

Ce phénol trihalogéné avait déjà été obtenu par MM. Hunter et Joyce à partir du p-chlorophénol.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2(Cl)_4(I^2)_{2.6}(OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2(Cl)_4(I^2)_{2.6}(OC^2H^5)_1$, composés non décrits.

L'action de l'iode en milieu alcalin sur l'acide dichloro-3.5-salicylique m'a fourni le phénol dichloro-iodé $C^6H^2(Cl^2)_{2.4}(I)_6(OH)_1$, corps nouveau.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2(Cl^2)_{2.4}(I)_6(OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2(Cl^2)_{2.4}(I)_6(OC^2H^5)_1$ qui n'étaient pas encore connus.

CHAPITRE PREMIER

ACIDE CHLORO-5-SALICYLIQUE



ET CHLORO-4-DIIODO-2.6-PHÉNOL



I. — Historique de l'acide chloro-5-salicylique



R. SCHMITT (1) le premier paraît avoir signalé l'acide salicylique monochloré.

En traitant une solution du sel de l'acide diazosalicylique $\text{C}^{14} \text{H}^4 \text{N}^2 \text{O}^6$, $\text{H Cl} + \text{H}^2\text{O}$ par le chlorure de platine, il obtient un sel double répondant à la formule $\text{C}^{14} \text{H}^4 \text{N}^2 \text{O}^6$, H Cl , Pt Cl^2 . Si l'on chauffe ce sel double à 200° environ, de l'acide salicylique monochloré $\text{C}^{14} \text{H}^3 \text{Cl O}^6$ se sublime en aiguilles semblables à l'acide benzoïque, facilement solubles dans l'eau chaude ou dans l'alcool, et fondant sans décomposition.

(1) *Jahresb. d. Chem.*, 1864, p. 384.

H. HÜBNER et O. BRENKEN (2) mêlent 40 grammes d'acide salicylique à une grande quantité de sulfure de carbone et introduisent du chlore sec dans ce mélange en le refroidissant et en l'agitant. Le sulfure de carbone est ensuite distillé au B. M. et la masse blanche résiduelle dissoute dans une grande quantité d'eau bouillante ; cette solution laisse déposer par refroidissement de petites aiguilles blanches d'acide chlorosalicylique, qui, après trois cristallisations, fondent invariablement à 172°5. L'acide libéré du sel de baryum présente le même point de fusion.

HÜBNER et BRENKEN préparèrent les sels suivants de cet acide à peine connu :

Sel de baryum $(C^6H^3.Cl.OH.COO)^2Ba + 3H^2O$. Ce sel constitue de petites aiguilles qui présentent un magnifique éclat nacré. Il est très soluble dans l'eau froide et dans l'eau chaude ainsi que dans l'alcool. Il ne s'altère pas à l'air ; chauffé à 130° il perd complètement son eau de cristallisation, se colore déjà en brun à 150° et charbonne à 180°.

Sel de plomb $(C^6H^3.Cl.OH.COO)^2Pb$. Il est anhydre. C'est une lourde poudre blanche, d'aspect cristallin, presque totalement insoluble dans l'eau froide, soluble dans un grand excès d'eau chaude.

Sel de cuivre $(C^6H^3.Cl.OH.COO)^3Cu$. C'est un précipité gris verdâtre, d'apparence non cristalline. Il se colore en brun vert par l'ébullition et n'est pas totalement insoluble dans l'eau.

(2) *D. Ch. G.*, 1873, t. VI, p. 174.

Sel d'argent $C^6H^3(Cl)(OH)(COO Ag)$. Fraichement préparé, c'est un précipité blanc, qui se colore à la lumière en noir. Ce sel est totalement insoluble dans l'eau froide ; par contre, il se dissout dans un grand excès d'eau chaude. Il est anhydre.

L'acide chlorosalicylique, obtenu par HÜBNER et BRENNEN en quantité abondante à partir du chlore et de l'acide salicylique, est identique à celui qu'ont préparé HÜBNER et WEISS.

HÜBNER et WEISS (3) font réagir l'acide azoteux sur l'acide m-chloro-o-aminobenzoïque $C^6H^3ClNH^2COOH$; ils transforment le diazo obtenu en acide phénol qu'ils purifient en faisant le sel de baryum. Libéré de ce sel, l'acide chlorosalicylique fond à $170-171^\circ$.

Le perchlorure de fer colore sa solution en violet.

Le sel de baryum est en aiguilles très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le sel de plomb $(C^6H^3Cl.OH.COO)^2Pb$ est une poudre blanche, cristalline.

F. BEILSTEIN (4), dans l'espoir d'obtenir à l'état pur l'acide dichlorobenzoïque en traitant par le chlorure de phosphore l'acide chlorosalicylique, prépara ce dernier, soit par la méthode précédemment citée de R. SCHMITT en partant de l'acide nitrosalicylique, soit en faisant bouillir l'acide salicylique avec $SbCl^5$.

D'après cet auteur, le point de fusion de l'acide chlorosalicylique était $167^\circ5$.

(3) *D. Ch. G.*, 1873, t. VI, p. 175.

(4) *D. Ch. G.*, 1875, t. VIII, p. 816.

Le sel de baryum retenait 3 molécules d'eau, ainsi que l'ont publié HÜBNER et BRENNER.

Le sel de calcium $(C^7 H^4 Cl O^3)^2 Ca + 3 H^2 O$ était constitué par des lamelles brillantes.

G. HASSE (5) obtint l'acide chloro-5-salicylique à partir du parachlorophénol.

Le p-chlorophénol (P. E. 216-218°) était chauffé cinq à six heures en tubes scellés, à 135-140°, avec une solution alcoolique de potasse et de tétrachlorure de carbone. La liqueur brun foncé, séparée du précipité de chlorure, était saturée par l'acide chlorhydrique après distillation de l'alcool et de l'excès de tétrachlorure de carbone, et le parachlorophénol inattaqué entraîné à la vapeur d'eau. La liqueur aqueuse chaude restante, séparée par filtration des précipités résineux, abandonnait par refroidissement un produit blanc, qui, après de nombreuses cristallisations dans l'eau, se présentait en aiguilles ténues fondant constamment à 167-168°.

L'auteur signale que des traces d'une substance jaune, amorphe, adhéraient au produit non purifié ; la solution aqueuse de cette substance était d'un beau bleu violet fluorescent.

D'après l'analyse, le corps obtenu correspond bien à la formule $C^7 H^5 O^3 Cl$.

C'est un acide fort.

Il est soluble dans 1100 parties d'eau à 20° et dans 80 environ à 100°. Il se dissout facilement dans l'alcool, l'éther, la benzine, le chloroforme.

(5) *D. Ch. G.*, 1877, t. X, p. 2490.

Sa solution aqueuse est colorée intensivement en rouge violet par le perchlorure de fer.

Les sels des métaux alcalins et alcalinoterreux sont facilement solubles dans l'eau.

Les sels de plomb et d'argent sont par contre très difficilement solubles.

Le sel de baryum cristallise avec trois molécules d'eau.

Chauffé doucement avec l'amalgame de sodium et un peu d'eau, l'acide p-chlorooxybenzoïque ainsi préparé était transformé en acide salicylique par substitution d'hydrogène à l'atome de chlore. Cette réaction permit à G. HASSE d'affirmer que dans le corps décrit l'oxyhydrile occupait la position ortho par rapport au carboxyle ; c'est vraisemblablement le seul acide oxybenzoïque qui se produise dans l'action du tétrachlorure de carbone et d'un alcali sur le p-chlorophénol.

J. SMITH et J. MACCHALL (6) préparèrent quelques dérivés de l'acide chloro-5-salicylique :

Le sel de lithium $C^6H^3(OH)(Cl)(COOLi) + 2H^2O$ est constitué par de grandes lamelles, larges, incolores, qui se réunissent en aigrettes. Il est très soluble dans l'eau.

Le sel de potassium $C^6H^3(OH)(Cl)(COOK)$ cristallise en longues aiguilles incolores, facilement solubles dans l'eau froide et dans l'eau chaude.

Le sel de sodium $C^6H^3(OH)(Cl)(COONa)$ est en courtes aiguilles, colorées en jaune, facilement solubles dans l'eau.

(6) *D. Ch. G.*, 1898, t. XI, p. 1227.

Le chloro-5-salicylate de méthyle $C^6H^3(OH)(Cl)(COOCH^3)$, formé de longues aiguilles incolores, fondant à 48° , est assez facilement soluble dans l'alcool.

Le chloro-5-salicylate d'éthyle $C^6H^3(OH)(Cl)(COOC^2H^3)$, constitue de petites aiguilles incolores, réunies le plus souvent en groupes étoilés, et fond à 110° .

L'anhydride $C^6H^3(Cl)(OH)(CO-O-COCH^3)$, fondant à 149° , est formé d'aiguilles de teinte foncée, très facilement solubles dans l'alcool.

L'amide $C^6H^3(OH)(Cl)(CONH^2)$, obtenu par chauffage en tubes scellés de l'éther méthylique correspondant avec un excès d'ammoniaque alcoolique, cristallise en aiguilles fondant à $222-223^\circ$, facilement solubles dans l'alcool.

L. VARNHOLT (7) prépara l'acide chloro-5-salicylique à partir du p-chlorophénate de sodium, par un procédé différent de celui de HASSE.

Il importe que le p-chlorophénol employé soit complètement exempt de l'isomère ortho, les produits formés ultérieurement étant, en pratique, impossibles à séparer.

Le p-chlorophénate de sodium, absolument sec et complètement froid, était rapidement introduit dans un autoclave dont l'air était chassé en y comprimant du gaz carbonique. L'appareil hermétiquement clos était relié au moyen d'un ajutage métallique à un obus d'anhydride carbonique liquide ; la pression du gaz pouvait

(7) *Journ. für prakt. Chem.*, 1887, t. XXXVI, p. 19.

ainsi s'exercer sur le chlorophénate de sodium. L'absorption de l'anhydride carbonique s'accompagnait aussitôt d'une rapide élévation de température qui obligeait à refroidir l'appareil.

Quand l'absorption était terminée, l'autoclave était chauffé à 140-150° pendant trois ou quatre heures, et l'anhydride carbonique qui n'avait pas réagi était ensuite relâché. L'auteur constatait que le chlorophénate de sodium avait absorbé l'anhydride carbonique en quantité correspondant à la formation du chlorosalicylate de sodium.

Si l'on observe scrupuleusement les recommandations de l'auteur, notamment si l'on évite toute trace d'humidité, le produit de la réaction se présente en poudre presque blanche, ne se liquéfiant pas à l'air et ne prenant pas à son contact de coloration brune par une plus longue exposition. Cette substance se dissout complètement dans l'eau.

Lorsqu'on la dissout, ou lorsqu'on décompose sa solution aqueuse par l'acide chlorhydrique, on n'observe ni dégagement de gaz carbonique, ni production de phénol, preuve que la transposition moléculaire du carbonate double de phényle et de sodium en chlorosalicylate de sodium s'est effectuée intégralement.

La dissolution du sel de sodium, additionnée d'acide chlorhydrique, laisse déposer l'acide chlorosalicylique.

Il est incolore, soluble dans l'eau chaude ; sa solution cristallise facilement. Après cristallisations répétées, le produit pur est formé de petites aiguilles blanches fondant à 168°.

Il se dissout facilement dans l'alcool, l'acide acétique et le chloroforme, difficilement dans l'eau froide.

Il est entraînable à la vapeur d'eau.

Il donne, même en solution très diluée, une coloration violette avec le perchlorure de fer.

Il se sublime avec une très faible décomposition et provoque fortement l'éternuement.

Le chlorosalicylate de sodium $C^6H^3(Cl)(OH)(COONa)$, cristallisé de la solution aqueuse très concentrée en petites aiguilles, est très facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Le chlorosalicylate de baryum $(C^6H^3Cl.OH.COO)^2Ba + 3H^2O$, cristallisé en belles aiguilles larges, se dissout facilement dans l'alcool, difficilement dans l'eau.

Le chlorosalicylate d'argent $C^6H^3(Cl)(OH)(COOAg)$ est un précipité blanc, insoluble dans l'eau, se colorant rapidement en noir à l'air.

Le chlorosalicylate de méthyle fut préparé en traitant à chaud une dissolution de l'acide chlorosalicylique dans l'alcool méthylique par l'acide chlorhydrique gazeux. La liqueur est additionnée d'eau, l'éther impur agité avec une solution de carbonate de sodium, puis cristallisé dans l'alcool. Il se présente en petites aiguilles blanches fondant à 48° . Il distille à 249° avec décomposition partielle.

Les propriétés physiques et chimiques de l'acide libre et de ses dérivés permettent d'identifier cet acide avec l'acide chloro-5-salicylique préparé par les auteurs précédemment cités, et sa constitution est bien établie

puisqu'il fut obtenu à partir de l'acide m-aminosalicylique, de l'acide m-chloro-o-aminobenzoïque, et du p-chlorophénol.

L'action de l'anhydride carbonique sec sur le p-chlorophénate de sodium est la même que celle de l'anhydride carbonique sur le phénate de sodium : le carboxyle se place en ortho par rapport à l'oxhydrile. On peut ainsi effectuer quantitativement la synthèse de l'acide chloro-5-salicylique.

TH. VAN WAVEREN (8) obtint, à côté de glucose, l'acide chloro-5-salicylique, fondant à 172°, en faisant bouillir avec de l'acide chlorhydrique l'acide gluco-chlorosalicylique $C^6H^3(Cl)(COOH)(OC^6H^{11}O^5)$ préparé par oxydation de la chlorosalicine au moyen du permanganate de potassium.

PERATONER et CONDORELLI (9), en faisant réagir une heure, au B. M., l'acide chloro-5-méthylsalicylique $C^6H^3(OCH^3)(Cl)(COOH)$ avec de l'acide iodhydrique de densité 1.7, obtinrent des aiguilles qui, lavées avec une solution de gaz sulfureux et cristallisées dans l'eau fondaient à 171-172°5. Leur point de fusion, la coloration violette qu'elles fournissaient avec le perchlorure de fer, le dosage du chlore, confirmèrent que ce corps était bien l'acide chloro-5-salicylique.

G. MAZZARA (10) chauffait au B. M. le chloro-5-salicylate d'éthyle avec une solution d'hydrate d'oxyde de

(8) *Arch. der Pharm.*, 1897, t. CCXXXV, p. 567.

(9) *Gaz. Chim. Ital.*, 1898, t. XXVIII, (1), p. 212.

(10) *Gaz. Chim. Ital.*, 1899, t. XXIX, (1), p. 342.

potassium à 40 %. L'acide, qui se séparait de la solution alcaline par addition d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique dilué, cristallisait dans l'eau bouillante en longues aiguilles incolores, fusibles à 172°, et dont la solution aqueuse donnait une coloration rose violacée avec les sels ferriques.

L'auteur préparait le chloro-5-salicylate d'éthyle en faisant réagir le chlorure de sulfuryle sur le salicylate d'éthyle. Il est intéressant de noter que dans cette réaction il se produit seulement du chloro-5-salicylate d'éthyle, ce qui conduit à l'obtention de l'acide chloro-5-salicylique totalement dépourvu d'acide dichlorosalicylique. Le rendement est presque quantitatif.

Le chlorosalicylate d'éthyle fondait à 25° et non à 110° comme l'avaient écrit SMITH et MACCHALL.

Le chlorosalicylate de méthyle fondait à 48°5.

L'éther éthylique $C^6H^3(Cl)(OC^2H^5)(COOH)$ fondait à 118°.

Le chloro-5-salicylamide fondait à 223.5-224°.

A. COPPADORO (11) étudia la valeur de l'affinité des acides oxybenzoïques halogénés par rapport à leur constitution.

La constante de dissociation de l'acide chloro-5-salicylique est égale à 0.197. Elle est presque le double de celle de l'acide salicylique ($K = 0,102$).

H. BILTZ et K. STEPF (12) chauffaient une demi-heure à 200°, au bain d'huile, un mélange de 2 gr. du ni-

(11) *Gaz. Chim. Ital.*, 1902, t. XXXII, (1), p. 542

(12) *D. Ch. G.*, 1904, t. XXVII, p. 4027.

trile $C^6H^3(Cl)(OH)(CN)$, de 20 gr. d'acide sulfurique et de 6 gr. d'eau. En versant le produit de la réaction dans l'eau froide, de petites aiguilles blanches précipitaient qui furent cristallisées dans l'alcool étendu.

Le rendement atteignait 90 % de la théorie.

Cet acide fondait à 168° , se dissolvait facilement dans l'alcool, l'éther, l'acide acétique anhydre, difficilement dans le chloroforme, encore plus difficilement dans la ligroïne et l'eau froide.

J. GRAFF (13) prépara le dérivé acétylé de l'acide chloro-5-salicylique en faisant bouillir cet acide avec du chlorure d'acétyle. Cristallisé dans la benzine cet éther acétique fondait à 148° .

J. ZELTNER et M. LANDAU (14) obtinrent l'acide chloro-5-salicylique en traitant le parachlorophénol par le tétrachlorure de carbone et une lessive alcaline en présence de poudre de cuivre.

Ce procédé a l'avantage de ne pas nécessiter l'emploi de la pression. L'acide obtenu fondait à $167-168^\circ$.

L'acide chloro-5-salicylique a été utilisé dans l'industrie des matières colorantes (15).

OECHSNER et CONINCK et GERARD (16) préparèrent le sel basique de baryum $C^6H^3Cl \left\langle \begin{smallmatrix} COO \\ O \end{smallmatrix} \right\rangle Ba$, H^2O en partant du sel de baryum normal et de l'ammoniaque.

(13) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1909, t. CCCLXVII, p. 263.

(14) *Chem. Centr.*, 1913, t. I, p. 1641.

15. *Chem. Centr.*, 1913, t. II, p. 1350; 1912, t. II, p. 1591; 1915, t. I, p. 1033.

(16) *Compt. rend.*, 1915, t. CLX, p. 627.

H. SIMONIS et H. SCHUHMAN (17) produisirent l'acide chloro-5-salicylique par dédoublement, au moyen d'un alcali, de la diméthyl-2.3-chloro-6-phénopyrone. Il fondait à 172°.

MM. A. LEULIER et L. PINET (18) en traitant un mélange de 3^{gr} 50 d'acide salicylique dans 15 cc. d'eau oxygénée officinale, à 3^{gr} 40 d'H²O² pour 100 cc., par l'acide chlorhydrique à 43^{gr} 43 d'H Cl pour 100 cc., ont obtenu l'acide chloro-5-salicylique avec un rendement de 56 %. Des quantités doubles d'eau oxygénée et d'acide chlorhydrique portaient le rendement à 66 %.

Après cristallisation dans l'eau bouillante, l'acide chlorosalicylique était constitué par des aiguilles blanches, souples et soyeuses, fondant au bloc à 172°.

II. — Préparation de l'acide chloro-5-salicylique



J'ai voulu d'abord préparer ce dérivé par la méthode de HÜBNER et BRENNEN (*loc. cit.*).

Le chlore, obtenu en versant goutte à goutte 65 cc. d'acide chlorhydrique sur 10 gr. de permanganate de potassium, est séché dans un flacon laveur renfermant de l'acide sulfurique, puis introduit dans un mélange de 19^{gr} 5 d'acide salicylique et de 150 cc. de sulfure de carbone, mélange refroidi à 0° et agité continuellement. La quantité nécessaire de chlore ayant été introduite, on

(17) *D. Ch. G.*, 1917, t. L, p. 1145.

(18) *Bull. Soc. Chim.*, 1927 (4), t. XLI-XLII, p. 1363.

laisse le mélange coloré en jaune revenir à 15°, puis on le porte peu à peu à la température d'ébullition du sulfure de carbone. Au début de la distillation du sulfure de carbone, des vapeurs d'acide chlorhydrique sont entraînées ; le sulfure de carbone distille ensuite coloré en jaune. On traite le résidu de la distillation par l'eau bouillante. La solution imparfaite est filtrée ; elle dépose un produit fusible à 157°, point de fusion de l'acide salicylique. La partie non dissoute du produit fond à 152°.

N'ayant pas obtenu ainsi l'aide chlorosalicylique de point de fusion 172°5, j'ai abandonné ce procédé, d'ailleurs incommode, pour employer le procédé indiqué par M. MAZZARA (*loc. cit.*). Il consiste à fixer le chlore à l'aide du chlorure de sulfuryle $\text{SO}_2 \text{Cl}_2$ sur le salicylate d'éthyle, puis à saponifier le chlorosalicylate d'éthyle pour obtenir l'acide chloro-5-salicylique. Les résultats sont très satisfaisants.

Préparation du salicylate d'éthyle.

On maintient quatre heures à l'ébullition, avec refroidissant ascendant, une dissolution de 56 gr. d'acide salicylique dans 100 gr. d'alcool absolu, additionnée de 10 gr. d'acide sulfurique concentré. La réaction terminée, on distille l'alcool et on étend la masse résiduelle avec de l'eau : l'éther-sel se sépare sous forme d'une huile renfermant des cristaux d'acide salicylique n'ayant pas réagi. On traite le mélange des deux composés par 1500 cc. d'une solution aqueuse renfermant 30 gr. de carbonate de soude cristallisé. On agite fortement la liqueur alcaline ; l'acide salicylique entre en solution,

A l'aide d'une ampoule à décantation, on sépare le salicylate d'éthyle de la solution de salicylate de soude.

Le salicylate d'éthyle recueilli est dissous dans l'éther et la solution étherée est additionnée de sulfate de soude anhydre. Après quelques heures de contact, on filtre la solution étherée et on distille l'éther. Le salicylate d'éthyle est soumis à une distillation fractionnée ; la portion de tête, peu importante, passe avant 230° ; la plus grande partie distille incolore à $230-232^{\circ}$ (soit 84 gr.) ; la dernière portion distille à $232-235^{\circ}$.

Préparation du chloro-5-salicylate d'éthyle et de l'acide chloro-5-salicylique.

Dans un ballon de 300 cc. on introduit 25 gr. de salicylate d'éthyle pur, puis, peu à peu, à l'aide d'une ampoule, à brome fixée par un bouchon au col du ballon, 20 gr. de chlorure de sulfuryle. Pendant cette opération le ballon est relié à un réfrigérant ascendant, terminé par un tube plongeant légèrement dans l'eau. La réaction se manifeste par une élévation de température appréciable et la liqueur trouble prend une coloration jaune verdâtre. Après un repos de douze heures, on maintient le mélange au B. M. une à deux heures pour achever la réaction : le liquide devient limpide et prend une coloration rouge, tandis qu'il se dégage du gaz chlorhydrique en notable proportion.

Je n'ai pas cherché à isoler le chlorosalicylate d'éthyle. Le produit brut de la réaction est additionné de 80 gr. d'alcool à 90° et la solution obtenue est traitée par 40 gr. de lessive de soude. La liqueur brune est maintenue une

heure et demie au B. M. bouillant avec réfrigérant ascendant. La saponification de l'éther achevée, on distille la plus grande partie de l'alcool et on étend le résidu à un litre avec de l'eau distillée; la solution est totale et de teinte brunâtre. On acidule la liqueur par un léger excès d'acide sulfurique dilué. On recueille le précipité ainsi obtenu et on le dissout dans 1.200 à 1.500 cc. d'eau bouillante. L'acide chlorosalicylique cristallise par refroidissement de la liqueur en fines et longues aiguilles, jaunâtres, fusibles à 172°.

En partant de 25 gr. de salicylate d'éthyle, le rendement en acide chlorosalicylique a été, pour trois opérations qui furent effectuées, de 15 gr. pour la première, de 15^{gr} 50 pour la seconde et enfin de 16 gr.

Analyse. — *Dosage du chlore par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr},2955 ; ClAg, 0^{gr},243. — Trouvé : Cl %, 20,34. — Calculé pour C⁷ H⁵ O³ Cl : Cl %, 20,57.

Dosage du chlore par la méthode à la chaux :

Subst., 0^{gr},2869 ; ClAg, 0^{gr},2520. — Trouvé : Cl %, 21,72.

Préparation de l'acide chloro-5-salicylique à partir du chlorhydrate de l'acide aminosalicylique :
C⁶ H³ (NH² HCl)₅ (OH)₂ (COOH)₁.

Je me suis assuré que le dérivé chloré obtenu par la méthode précédente était l'isomère C⁶ H³ (Cl)₅ (OH)₂ (COOH)₁ en préparant cet isomère à partir du chlorhydrate de l'acide amino-5-salicylique dont le diazoïque

a été décomposé d'après la réaction de SANDMEYER.

Ce chlorhydrate de l'acide amino-5-salicylique a été obtenu par réduction de l'acide nitro-5-salicylique, suivant la technique indiquée par MM. P. BRENANS et C. PROST (1) pour la réduction de l'acide nitro-4-oxy-3-benzoïque :

On introduit peu à peu l'acide nitré dans un mélange d'acide chlorhydrique et d'étain qu'on chauffe avec précaution et qu'on agite continuellement. Le sel double d'étain et d'amine cristallise par refroidissement de la solution acide. On l'essore et on le dissout dans l'eau chaude. On précipite l'étain par l'acide sulfhydrique ; la solution limpide, séparée du sulfure d'étain et distillée dans le vide, abandonne le chlorhydrate de l'acide aminosalicylique à l'état pur. On le dessèche sous la cloche à vide en présence d'acide sulfurique et de potasse.

Pour préparer l'acide chloro-5-salicylique, on dissout dans un vase cylindrique 9^{gr} 45 du chlorhydrate d'amine dans 80 cc. d'eau bouillante. On agite, à l'aide d'un agitateur mécanique, cette dissolution qui en refroidissant dépose le sel à l'état très divisé. On ajoute 6 cc. d'acide chlorhydrique pur au mélange qu'on refroidit à 0° tout en maintenant l'agitation. On coule peu à peu dans la bouillie une solution aqueuse froide renfermant 3^{gr} 80 de nitrite de sodium. On achève la diazotation en agitant encore le mélange qu'on laisse revenir à la température de 15°. Le sel du diazo peu soluble est recueilli rapidement, mis en suspension dans 75 cc. d'acide chlorhy-

(1) *Compt. rend.*, 1924, t. CLXXVIII, p. 1285.

drique, et la suspension additionnée peu à peu de 6 gr. de poudre de cuivre. La solution violacée devient jaune, puis il se forme, avec un dégagement d'azote, un précipité d'acide chlorosalicylique. On achève la réaction en portant progressivement le mélange à la température du B. M. bouillant. On laisse refroidir la liqueur qu'on étend d'eau et on recueille le produit. On le purifie en le dissolvant dans 500 cc. d'une solution aqueuse tiède renfermant 7 à 8 gr. de carbonate de soude hydraté. La dissolution du sel de sodium, filtrée pour séparer un peu de cuivre insoluble, est additionnée d'un léger excès d'acide chlorhydrique pur qui précipite l'acide chlorosalicylique. On le cristallise finalement dans 500 cc. d'eau bouillante ; on obtient 4^{gr} 50 d'un corps constitué par des aiguilles fines, jaunâtres, fusibles à 170-171°, solubles dans l'eau bouillante, très solubles dans l'éther acétique, moins dans l'alcool, moins encore dans l'acide acétique, le chloroforme et le benzène.

L'acide chlorosalicylique ainsi préparé à partir du chlorhydrate de l'acide amino-5-salicylique, par une méthode où il ne se produit pas de migration moléculaire, est certainement l'isomère 1. 2. 5.

Le dérivé, que j'ai obtenu par la méthode citée plus haut de M. MAZZARA, présente toutes les propriétés physiques de cet isomère 1. 2. 5. : c'est donc bien le composé $C^6 H^3 (Cl)_3 (OH)_2 (COOH)_1$.

III. — Ether acétique



J'ai préparé cet éther déjà décrit (J. GRAFF, *loc. cit.*) en chauffant une heure à l'ébullition lente un mélange de 10 gr. d'acide chlorosalicylique et de 30 gr. d'anhydride acétique. Quand la liqueur est refroidie, on la verse dans une grande quantité d'eau, puis on agite le mélange pour transformer l'excès d'anhydride acétique en acide acétique; l'éther précipité. Après vingt-quatre heures de contact on recueille le précipité, on le lave, on le sèche.

Le produit obtenu pesait 10 gr. et fondait à 145-146°.

Purifié par cristallisation dans le benzène, cet éther acétique est constitué par de fines aiguilles, blanches, brillantes, fondant à 142°, très solubles dans la plupart des solvants organiques.

Analyse. — *Dosage du chlore par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0 gr., 2069 ; AgCl, 0 gr., 138. — Trouvé : Cl %, 16,49. — Calculé pour $\text{C}^9\text{H}^7\text{O}^4\text{Cl}$: Cl %, 16,54.

IV. — Historique du chloro-4-diiodo-2.6-phénol



MM. W. HUNTER et F. JOYCE (1) ont préparé ce phénol trihalogéné à partir du p-chlorophénol.

Dans un flacon de deux litres les auteurs dissolvent

(1) *Am. Soc.*, 1917, t. XXXIX, p. 2643.

20 gr. de p-chlorophénol dans un excès d'alcali ; ils ajoutent à cette liqueur une solution de 13 gr. d'iodate de potassium, puis 31^{gr} 8 d'iode en solution alcaline. Ils acidulent graduellement la liqueur avec de l'acide sulfurique dilué, en l'agitant continuellement au moyen d'un agitateur mécanique. Pendant la réaction, le phénol trihalogéné formé se rassemble en petites paillettes, fortement colorées par l'iode qui n'a pas réagi. Ils décolorent le mélange en y ajoutant de la solution diluée de bisulfite de potassium. Le précipité recueilli, cristallisé dans l'alcool, est un produit légèrement jaune, friable, fondant à 107-108°.

Les auteurs ont préparé, d'après la méthode décrite par M. HUNTER (2), le sel d'argent du chloro-4-diiodo-2.6-phénol.

Le phénol pur est dissous dans un léger excès de potasse 2N, autant que possible exempt de halogènes, et, après une dilution considérable, la liqueur qu'on agite est additionnée d'une solution à 1 % d'acide acétique, jusqu'à ce qu'on ait obtenu un léger précipité permanent de phénol, indiquant la neutralisation de l'excès d'alcali. On ajoute au mélange, en l'agitant, quelques gouttes d'une solution très étendue d'azotate d'argent, puis on le laisse reposer. La solution claire filtrée donne, par addition d'azotate d'argent, un précipité volumineux de sel argentique du chloro-4-diiodo-2.6-phénol.

Le vase contenant le précipité est placé à l'abri de la lumière et on laisse le précipité se rassembler. On le

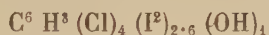
(2) *Am. Soc.*, 1916, t. XXXVIII, p. 1766.

recueille et on le lave pour séparer l'excès de nitrate d'argent. On l'essore, l'étale sur des verres de montre en couches minces, et le laisse sécher à l'obscurité, d'abord à l'air libre, ensuite dans l'exsiccateur sur du chlorure de calcium.

Le sel d'argent obtenu est presque blanc, légèrement jaune citron.

Traité à chaud par le benzène, il se décompose en un oxyde amorphe renfermant à la fois du chlore et de l'iode. MM. HUNTER et JOYCE ont analysé par des méthodes différentes les précipités d'oxyde amorphe provenant de deux opérations distinctes ; les quantités de chlore et d'iode étaient sensiblement les mêmes dans les deux échantillons.

V. — Préparation du chloro-4-diiodo-2.6-phénol



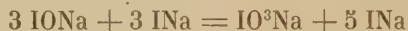
J'ai été conduit à préparer ce composé en essayant l'action de l'iode en présence de soude sur l'acide chloro-5-salicylique.

On admet que l'iode réagit sur les alcalis caustiques en donnant tout d'abord de l'hypoiodite et de l'iodure, d'après l'équation :

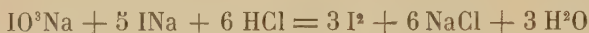


L'hypoiodite ainsi formé est doué de propriétés oxydantes. Si on abandonne un tel mélange à lui-même,

l'hypoiodite exercera son action oxydante sur l'iodure en produisant de l'iodate, suivant l'équation :

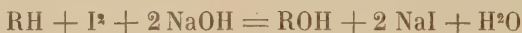


Enfin, si on acidule ce dernier mélange d'iodate et d'iodure, l'iode absorbé par l'alcali est régénéré intégralement :

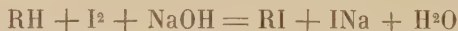


Le fait que la réaction de l'iode sur les alcalis fournit de l'hypoiodite permet d'utiliser ce réactif (iode + alcali) à l'oxydation ou à l'iodation de certaines substances organiques.

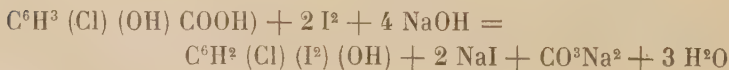
On a vu, dans l'introduction à ce travail, que l'iode employé à l'oxydation passe entièrement à l'état d'iodure :



Lorsqu'on met en présence de ce même réactif un corps capable de fixer un ou plusieurs atomes d'iode, une partie de l'iode nécessaire à cette iodation passe encore à l'état d'iodure, une autre partie passe à l'état de combinaison iodée :



Cette réaction s'applique à l'acide chloro-5-salicylique susceptible de fixer deux atomes d'iode pour donner le phénol chlorodiiodé, d'après l'équation :



On voit que pour fixer deux atomes d'iode sur l'acide chloro-5-salicylique, il faut mettre en œuvre quatre atomes de cet halogène, deux d'entre eux passant simultanément à l'état d'iodure. En effet, en admettant que l'hypoiodite est l'agent actif de l'iodation, la fixation de deux atomes d'iode suppose l'existence de deux molécules d'hypoiodite, qui prennent bien naissance aux dépens de quatre atomes d'iode :



Il est évident que si l'on part, pour réaliser cette iodation, d'une quantité d'iode connue, employée en excès, on peut calculer aisément par différence l'iode consommé en déterminant, au moyen d'une solution titrée d'hyposulfite de soude, l'iode régénéré par acidulation chlorhydrique.

Les expériences suivantes ont pour but de vérifier que l'iode agit, en présence d'un alcali caustique, sur l'acide chloro-5-salicylique, d'après l'équation déjà mentionnée.

On dissout 0^{gr} 216 d'acide chlorosalicylique dans 5 cc. de soude N et on étend la liqueur obtenue à 100 cc.

Première expérience. — On prélève 10 cc. de cette solution (soit 1 cc. 25 de solution N/10 d'acide chlorosalicylique) qu'on étend à 100 cc. avec de l'eau et qu'on additionne de 10 cc. d'iode N/10 (deux fois la théorie).

Après dix minutes de contact on ajoute à la solution 10 cc. d'acide sulfurique N qui détermine, au sein d'un liquide coloré par l'excès d'iode, un précipité. On titre

cet excès d'iode avec une solution d'hyposulfite de sodium N/10 : 5 cc. 2 de cette solution sont utilisés. L'iode de 4 cc. 8 de la solution N/10 d'iode est donc entré en réaction. La théorie exige une quantité d'iode absorbé représentée par 5 cc. de la solution d'iode N/10.

Deuxième expérience. — On opère avec les mêmes quantités de réactifs ; mais on laisse en contact pendant une heure la solution alcaline d'acide chlorosalicylique avec la solution d'iode N/10.

On trouve dans ce cas que l'iode de 4 cc. 9 de la solution d'iode N/10 a été utilisé.

Les résultats de ces deux expériences sont donc assez concordants ; la deuxième conduit à un chiffre voisin de la théorie et constitue un véritable procédé de dosage de l'acide chloro-5-salicylique.

On peut utiliser ce même réactif (iode et alcali) au dosage des acides bromo-5, iodo-5, et dichloro-3.5, dibromo-3.5, diiodo-3.5-salicyliques, qui sont ainsi transformés en phénols iodés-polyhalogénés correspondants, à structure symétrique.

La réaction, d'ailleurs, ne se limite pas à la production de ces phénols trisubstitués. Il se forme généralement, en quantité peu abondante il est vrai, des composés halogénés le plus souvent colorés, analogues au rouge de Lautemann, insolubles dans le carbonate de soude et dans la plupart des solvants organiques.

Dans les conditions expérimentales où je me suis placé, ces produits paraissent résulter de l'action du carbonate de soude, formé dans la réaction, sur le

phénol halogéné qui a pris naissance. J'ai vérifié cette hypothèse à propos du bromo-4-diiodo-2.6-phénol. On verra plus loin que le carbonate alcalin réagit sur ce phénol trihalogéné pour former un composé rouge insoluble.

Préparation du phénol chlorodiiodé. — On dissout 3^{gr} 45 d'acide chlorosalicylique dans 80 cc. de soude N et on étend cette solution à trois litres et demi avec de l'eau. On y ajoute une dissolution renfermant 12 gr. d'iode et 18 gr. d'iodure de potassium dans 500 cc. d'eau et on laisse le tout en contact pendant deux à trois heures. Un précipité peu abondant apparaît bientôt dans la liqueur. On verse dans le mélange 45 cc. d'acide sulfurique 2N et on décolore la liqueur par quelques bulles de gaz sulfureux. On recueille le précipité, soit 6 gr.

En opérant dans les mêmes conditions, mais en employant cinq molécules de soude (soit 100 cc. de soude N) et 13 gr. d'iode au lieu de 12 gr., on n'observe pas pendant la réaction la formation d'un précipité, et le rendement s'élève à 6^{gr} 80.

Le produit des deux opérations est dissous à chaud dans l'alcool. Par refroidissement la liqueur abandonne le phénol trihalogéné en aiguilles fines, jaunâtres, fondant à 108°, facilement solubles à froid dans l'éther acétique, très solubles à chaud dans le chloroforme, l'alcool, l'acide acétique et le benzène.

En solution dans l'alcool à 90° il se comporte comme un acide fort, monobasique, et peut être dosé volumé-

triquement au moyen d'une solution titrée de soude ou de potasse dans l'alcool.

J'ai appliqué ce procédé de dosage aux différents phénols trihalogénés préparés au cours de ce travail ; les résultats étaient, en général, satisfaisants.

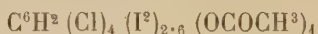
Analyse. — *Méthode à la chaux :*

Subst., 0^{gr},3545 ; ClAg + IAg, 0^{gr},569. — Calculé pour : C⁶H³O Cl I² : ClAg + IAg, 0^{gr},571.

Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :

Subst., 0^{gr},296 ; IAg, 0^{gr},3656. — Trouvé : 1 %, 66.74. — Calculé pour C⁶H³O Cl I² : 1 %, 66.75.

VI. — Ether acétique



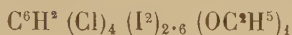
Il a été obtenu en maintenant pendant deux heures à l'ébullition lente un mélange de 1 gr. du phénol chloro-diiodé dans 7 gr. d'anhydride acétique.

Le produit précipité par l'eau, puis cristallisé dans l'alcool à 60° est constitué par de longues et fines aiguilles, brillantes, de couleur jaune, fusibles à 127°5. Elles sont très solubles dans la benzine, le chloroforme, l'éther acétique ; moins dans l'acide acétique, moins encore dans l'alcool fort.

Analyse. — *Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr},2009 ; Ag I, 0^{gr},224. — Trouvé : I %, 60.26. — Calculé pour C⁸H⁵O²Cl I² : I %, 60.09.

VII. — Ether-oxyde éthylique



Cet éther a été préparé en maintenant à l'ébullition, pendant une heure, une dissolution de 1^{gr} 90 du phénol chlorodiiodé dans 20 cc. d'alcool absolu, additionnée de 6 cc. de soude N et d'un excès d'iodure d'éthyle. On distille l'alcool et on étend le résidu avec de l'eau ; le composé huileux, ainsi formé, cristallise.

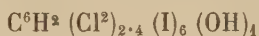
Pour le purifier on le dissout dans l'alcool chaud ; la solution abandonnée à froid l'éther-oxyde en lamelles blanches, fusibles à 69°. Elles sont facilement solubles dans la benzine, l'éther acétique et le chloroforme ; plus difficilement dans l'alcool fort et l'acide acétique.

Analyse. — *Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

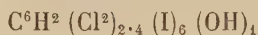
Subst., 0^{gr}, 268 ; Ag I, 0^{gr}, 309. — Trouvé : I %, 62.32. —
Calculé pour C⁸ H⁷ O Cl I² : I %, 62.15.

CHAPITRE DEUXIÈME

DICHLORO-2.4-IODO-6-PHÉNOL



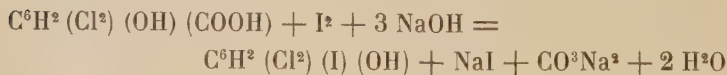
I. — Préparation du dichloro-2.4-iodo-6-phénol



L'acide dichloro-3.5-salicylique, qui m'a servi, cristallise dans l'alcool à 60° en aiguilles blanches, fusibles à 218°.

Je dois ce composé à l'obligeance de M. DELAUNEY, Préparateur à la Faculté de Pharmacie de Paris, Pharmacien des Dispensaires de l'Assistance Publique.

L'iode, en présence de soude, réagit sur l'acide dichloro-3.5-salicylique d'après l'équation suivante :



Les expériences suivantes m'ont permis de vérifier cette proposition,

On dissout 0^{gr} 207 d'acide dichlorosalicylique dans 3 cc. de soude N diluée et la solution est étendue à 100 cc. avec de l'eau distillée.

Première expérience. — On prélève 10 cc. de cette solution (soit 1 cc. de solution N/10 d'acide dichlorosalicylique) qu'on additionne de 10 cc. de solution d'iode N/10 et qu'on dilue à 100 cc. avec de l'eau. On laisse en contact les réactifs pendant quinze minutes. On ajoute ensuite à la liqueur un excès d'acide sulfurique dilué qui précipite le phénol trihalogéné et on titre l'iode qui n'a pas réagi au moyen d'une solution d'hyposulfite de sodium N/10 : on emploie 8 cc. 5 de cette solution. L'iode de 1 cc. 5 de solution d'iode N/10 a donc été utilisé. La théorie exige l'iode de 2 cc.

Deuxième expérience. — On opère avec les mêmes quantités de réactifs ; mais on prolonge pendant une heure le contact de la solution d'iode avec la solution alcaline.

On trouve alors que l'iode de 1 cc. 8 de la solution d'iode N/10 a été utilisé.

Troisième expérience. — On laisse les réactifs en contact un temps beaucoup plus long (six heures environ).

On trouve, dans ce cas, que l'iode de 2 cc. 5 de solution d'iode N/10 a été utilisé.

Préparation du phénol dichloriodé. — A une dissolution de 4^{gr} 15 d'acide dichloro-3.5-salicylique dans 80 cc. de soude N, étendue à deux litres, on ajoute une solution d'iode iodurée renfermant 10 gr. d'iode

et diluée à 0 l. 5. On emploie ainsi deux fois la quantité d'iode nécessaire à la réaction. Au bout de six heures on acidule la liqueur avec de l'acide sulfurique dilué et on décolore le mélange avec du gaz sulfureux. Le précipité blanc, lavé et séché, pèse 5^{gr} 85.

Si l'on effectue cette réaction dans les mêmes conditions sauf que la soude est remplacée par le carbonate de soude, on obtient le phénol trihalogéné avec un rendement moindre ; une quantité d'acide dichlorosalicylique égale à 1^{gr} 70 n'a pas réagi.

Pour purifier le dichloriodophénol on le distille dans un courant de vapeur d'eau ; l'acide dichlorosalicylique n'est pas entraîné.

Ce phénol trihalogéné, peu soluble dans l'eau, est très soluble dans le chloroforme, la benzine, l'éther acétique, l'alcool à 90° ; moins dans l'acide acétique ; moins encore dans l'éther de pétrole. Dissous à chaud dans ce solvant, il cristallise par refroidissement en aiguilles blanches, fondant à 63°.

Analyse. — *Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr}, 2077 ; AgI, 0^{gr}, 1743. — Trouvé : I %, 45.31. — Calculé pour C⁶H³OCl²I : I %, 43.93.

II. — Ether acétique



Il a été préparé en traitant 1^{gr} 70 du phénol dichloriodé par un excès d'anhydride acétique. La solution obtenue a été portée à l'ébullition lente pendant une

heure, puis versée, comme à l'ordinaire, dans un grand excès d'eau. Le produit ainsi précipité a été soigneusement lavé, puis cristallisé dans l'alcool à 60°.

Il constitue alors de fines aiguilles fondant à 65-66°, très solubles dans le chloroforme, l'éther acétique, la benzine, un peu moins dans l'alcool fort et l'acide acétique.

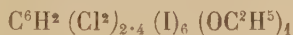
Analyse. — *Dosage du chlore par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0 gr, 274 ; AgCl, 0 gr, 2217. — Trouvé : Cl %, 20.01. — Calculé pour $C^8H^5O^2Cl^2I$: Cl %, 21.43.

Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :

Subst., 0 gr, 254 ; AgI, 0 gr, 187. — Trouvé : I %, 39.79. — Calculé pour $C^8H^5O^2Cl^2I$: I %, 38.38.

III. — Ether-oxyde éthylique



Cet éther-oxyde est obtenu en maintenant à l'ébullition pendant une heure une dissolution de 2 gr 90 du phénol trihalogéné dans 30 cc. d'alcool absolu, additionnée de 10 cc. de soude N et d'un excès d'iodure d'éthyle. On distille ensuite l'alcool, étend d'eau le résidu. Le produit huileux séparé est agité avec une solution étendue de soude qui enlève un peu du phénol non transformé ; on le sépare à nouveau du liquide alcalin et le dissout dans l'éther. La solution éthérée est séchée sur du sulfate de soude anhydre, puis distillée. On obtient ainsi une huile incolore qui bout à 290-294° en se colorant un peu.

DEUXIÈME PARTIE

PHÉNOLS BROMIODÉS ISSUS DES ACIDES BROMO-5 ET DIBROMO-3.5-SALICYLIQUES

L'action de l'iode sur une solution alcaline d'acide bromo-5-salicylique m'a fourni le phénol bromodiiodé $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OH)_1$.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OC^2H^5)_1$.

En ajoutant de l'iode à une solution alcaline d'acide dibromosalicylique, j'ai obtenu le phénol dibromodiiodé $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OH)_1$.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OC^2H^5)_1$.

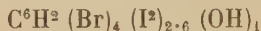
Aucun de ces différents composés n'était connu.

CHAPITRE PREMIER

ACIDE BROMO-5-SALICYLIQUE



ET BROMO-4-DIIODO-2.6-PHÉNOL



1. — Historique de l'acide bromo-5-salicylique



HENRY (1) faisait réagir à une douce chaleur sur une molécule d'acide salicylique deux molécules de bromure de phosphore PBr_3 . La liqueur rouge obtenue, refroidie et traitée par l'eau, fournissait, en même temps qu'une petite quantité de cristaux en forme d'aiguilles, un liquide huileux, épais, qui devenait rapidement solide.

Après avoir dissous ce produit dans l'éther ou dans l'alcool et distillé le solvant, l'auteur obtenait à côté de cristaux d'acide monobromosalicylique, solubles dans le

(1) *D. Ch. G.*, 1869, t. II, p. 275.

carbonate de soude avec dégagement de gaz carbonique, une masse épaisse, poisseuse, qui durcissait au bout de quelque temps. Ce corps n'était autre chose que l'anhydride de l'acide monobromosalicylique. Il fallait prolonger l'ébullition pour le dissoudre dans le carbonate de soude ; la solution dans les alcalis caustiques, additionnée d'acide chlorhydrique, déposait des flocons blancs d'acide monobromosalicylique, fondant après cristallisation dans l'eau bouillante à 164-165°.

Ces résultats ne concordaient pas avec ceux de HÜBNER, qui, dans les mêmes circonstances, n'aurait obtenu que l'acide salicylique non substitué (2).

H. HÜBNER et C. HEINZERLING (3) préparèrent l'acide bromo-5-salicylique à partir de l'acide β -bromoaminobenzoïque.

Ils traitaient une solution chlorhydrique très étendue de ce dernier par la quantité nécessaire de nitrite de potassium ; quand le dégagement d'azote devenait plus faible au sein de la solution chauffée et que celle-ci commençait à se colorer en jaune, ils la refroidissaient rapidement. L'acide β -bromooxybenzoïque se séparait alors en longues aiguilles.

Il fond à 164-165°.

Sa solution aqueuse se colore en violet par le perchlorure de fer.

Il est un peu entraînable à la vapeur d'eau.

Ses sels alcalins sont très solubles.

(2) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1867, t. CXLIII, p. 251.

(3) *Zeits. für Chem.*, 1871, p. 711.

Le sel de baryum $(C^6 H^3 . Br . OH . COO)^2 Ba$ cristallise en aiguilles incolores.

Le sel de plomb $(C^6 H^3 . Br . OH . COO)^2 Pb$ se précipite lorsqu'on traite une solution assez concentrée du sel de baryum par une solution concentrée d'acétate de plomb. Le sel se présente en une masse blanche, anhydre, qui est difficilement soluble dans l'eau froide et dans l'eau chaude.

Un sel basique de plomb $C^6 H^3 Br \left\langle \begin{smallmatrix} COO \\ O \end{smallmatrix} \right\rangle Pb$, cristallisé en aiguilles, se sépare par évaporation de solutions étendues de sel de baryum et d'acétate de plomb.

Le sel d'argent $C^6 H^3 (Br) (OH) (COO Ag)$ est un précipité blanc, insoluble dans l'eau, obtenu à partir du sel d'ammonium et de l'azotate d'argent.

Le sel de cuivre $(C^6 H^3 . Br . OH . COO)^2 Cu$ est un précipité jaune verdâtre obtenu en traitant le sel de baryum ou d'ammonium de l'acide β -bromooxybenzoïque par une solution saturée d'acétate de cuivre.

Cet acide β -bromooxybenzoïque est, d'après HÜBNER et HEINZERLING, identique à l'acide bromosalicylique obtenu par HENRY, comme on peut le déduire de leur point de fusion commun.

Les mêmes auteurs cherchèrent à préparer cet acide en remplaçant le bromure de phosphore par le brome.

Dans ce but, ils introduisaient l'acide salicylique finement pulvérisé dans une grande quantité de sulfure de carbone, tenant en dissolution un peu plus de brome que n'en exigeait la théorie. Ils abandonnaient quelques heures le mélange à lui-même, puis distillaient le sul-

fure de carbone. Cristallisé dans l'eau bouillante, l'acide bromé constituait des aiguilles fondant à 164-165°. Ce procédé était, d'après les auteurs, d'une grande simplicité et d'un rendement en produit pur assez intéressant.

Le sel de baryum $(C^6H^3Br.OH.COO)^2Ba + 3H^2O$, préparé avec cet acide, cristallise en aiguilles incolores, brillantes, facilement solubles.

Le sel de plomb est un précipité blanc.

Le sel de cuivre $(C^6H^3Br.OH.COO)^2Cu$ est un précipité jaune verdâtre.

A. HAND (4) prépara l'acide bromo-5-salicylique d'après le procédé de HÜBNER, en ajoutant de l'acide salicylique à une solution de brome dans le sulfure de carbone. Il trouva que, pour séparer l'acide bromosalicylique de l'acide salicylique non attaqué, le meilleur procédé consistait à distiller le sulfure de carbone et à faire bouillir le résidu avec de l'eau. L'acide bromosalicylique était ainsi isolé, en majeure partie, à l'état pur et non dissous, tandis que presque tout l'acide salicylique passait en solution ; par refroidissement, la solution laissait déposer d'abord l'acide bromosalicylique qui s'était dissous en même temps que l'acide salicylique.

L'acide ainsi préparé fondait à 164°.

R. DIERBACH (5) utilisa aussi cette méthode. Il traita, en outre, l'acide diazosalicylique en suspension dans l'alcool par l'acide bromhydrique et la poudre de cuivre.

(4) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1886, t. CCXXXIV, p. 133.

(5) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1892, t. CCLXXIII, p. 122.

Il indique pour point de fusion de l'acide bromosalicylique obtenu 164°.

P. KAUSCHKE (6), après saponification du bromosalicylate de phényle, isole l'acide bromo-5-salicylique, fondant à 175°.

L'amide de cet acide fond à 232°.

TH. VAN WAVEREN (7) obtint ce corps, en même temps que du glucose, en faisant bouillir l'acide gluco-bromosalicylique avec de l'acide chlorhydrique. Il fondait à 165°.

W. ROBERTSON (8) a préparé le dérivé acétylé de l'acide bromo-5-salicylique $C^6H^3(Br)(OCOCH^3)(COOH)$. Cristallisé dans l'alcool, il fondait à 168°.

TH. HEWITT, J. KENNER et H. SILK (9) ajoutent de l'acide sulfurique à une dissolution d'acide salicylique dans l'acide acétique et traitent la liqueur obtenue par le brome en solution acétique. Après distillation de l'acide acétique sous pression réduite, le liquide résiduel abandonne des cristaux qui lavés et séchés fondent à 161-163°. Comme on le verra plus loin, cette méthode est susceptible de fournir un acide bromosalicylique représentant, après purification, un point de fusion notablement plus élevé.

J. LESKIEWICZ et L. MARCHLEWSKI (10) signalent la formation de l'acide bromosalicylique dans la décomposi-

(6) *Journ. für prakt. Chem.*, 1895 (2), t. LI, p. 244.

(7) *Arch. der Pharm.*, 1897, t. CCXXXV, p. 568.

(8) *Chem. Soc. of London*, 1902, t. LXXXI, p. 1482.

(9) *Chem. Soc. of London*, 1904, t. LXXXV, p. 1228.

(10) *D. Ch. G.*, 1914, t. XLVII, p. 1600.

tion par le brome de la datiscétine ou trihydroxy-1.3.1'-flavonol.

KENDALL (11) étudia sa conductibilité. La constante K est égale à 0.00241.

M. CLAASZ (12), en traitant le bromosalicylate de soude par le chlorure ferrique, prépara le sel de fer $C^{63} H^{33} O^{27} Br^9 Fe^+$, 8 H^2O .

OECHSNER DE CONINCK et GERARD (13) préparèrent le sel basique de plomb $C^6 H^3 Br \left\langle \begin{smallmatrix} COO \\ O \end{smallmatrix} \right\rangle Pb$, H^2O en traitant une solution étendue du sel de baryum par l'acétate de plomb.

Les mêmes auteurs (14) indiquent qu'un mélange de trois parties d'acide bromhydrique et de une partie d'acide azotique change le salicylate basique de cuivre en $Cu Br^2$ et acide bromo-5-salicylique.

Le bromosalicylate basique de plomb, humecté d'eau et porté prudemment au rouge, se décompose en bromophénol et carbonate de plomb.

H. SIMONIS et H. SCHUHMANN (15) obtinrent l'acide bromo-5-salicylique au moyen de la diméthyl-2. 3-bromo-6-phénopyrone et d'un alcali.

F. WEINLAND et K. ZIMMERMANN (16) étudièrent la constitution du sel de fer.

(11) *Chem. Centr.*, 1914, t. I, p. 842.

(12) *Arch. der Pharm.*, 1915, t. CCLIII, p. 358.

(13) *Compt. Rend.*, 1915, t. CLX, p. 627.

(14) *Bull. Soc. Chim.*, 1915 (4), t. XVII, p. 283.

(15) *D. Ch. G.*, 1917, t. L, p. 1143.

(16) *Arch. der Pharm.*, 1917, t. CCLV, p. 223.

Récemment, MM. A. LEULIER et L. PINET (17) ont préparé l'acide bromo-5-salicylique en traitant une suspension d'acide salicylique dans l'eau oxygénée à 11 vol. par l'acide bromhydrique à 65 B_e.

L'acide, cristallisé par refroidissement de sa solution aqueuse bouillante, fondait à 155°.

II. — Préparation de l'acide bromo-5-salicylique



J'ai préparé ce dérivé par plusieurs méthodes :

J'ai d'abord utilisé la méthode de A. HAND (*loc. cit.*) qui consiste à introduire de l'acide salicylique finement pulvérisé dans une solution sulfocarbonique de brome.

Ce procédé exigeant la manipulation de sulfure de carbone est incommode, et la séparation du produit pur est incomplète.

En opérant avec 100 cc. de sulfure de carbone dans lequel j'ai introduit 17 à 18 gr. de brome, puis 13^{gr} 8 d'acide salicylique, j'ai obtenu, en deux fractions, 6^{gr} 85 d'acide bromosalicylique presque pur.

MM. A. LEULIER et L. PINET (*loc. cit.*) ayant indiqué un procédé de préparation de ce dérivé, j'ai répété leur expérience.

A une suspension de 14 gr. d'acide salicylique dans 250 cc. d'eau oxygénée à 11 volumes, j'ai ajouté 10 cc. d'acide bromhydrique à 66 B_e, excès capable de libérer environ 50 % de brome en plus de ce qu'exige la théo-

(17) *Bull. Soc. Chim.* 1927 (4), t. XLI-XLII, p. 1366.

rie. Au bout de vingt-quatre heures de contact j'ai recueilli un produit blanc qui, après dessiccation, fondait à 125-135° et non à 140° comme l'indiquent les auteurs ; il pesait 19 gr. Je l'ai traité par un litre d'eau bouillante. Le dérivé monobromé est entré en solution, alors que le dérivé dibromé coexistant s'est séparé sous forme d'un produit huileux, un peu coloré. La solution aqueuse, filtrée bouillante, abandonnait en refroidissant un composé qui, séché, pesait 12 gr. et fondait à 144°. Après plusieurs cristallisations dans l'alcool à 60°, puis dans le benzène, le point de fusion de ce dérivé s'est élevé à 148-155°.

Ce procédé de préparation n'est pas préférable au précédent, car il ne permet pas une purification complète de l'acide monobromosalicylique, et le rendement est médiocre.

Le procédé de MM. TH. HEWITT, J. KENNER et H. SILK (*loc. cit.*) m'a donné d'assez bons résultats.

Il consiste à faire réagir la quantité théorique de brome sur une dissolution d'acide salicylique dans l'acide acétique pur, dissolution renfermant de l'acide sulfurique concentré. L'addition d'acide sulfurique a pour but, selon les auteurs, d'empêcher la fixation du brome dans la position 3 par rapport à la position 1 du carboxyle de l'acide salicylique $C^6H^4(OH)_2(COOH)_1$, le brome se fixant seulement en position 5.

On dissout, dans un ballon de Berthelot, 13^{gr} 8 d'acide salicylique dans 100 cc. d'acide acétique cristallisable ; on introduit dans la solution, peu à peu et en agitant, 20 gr. d'acide sulfurique concentré. On ajoute au mé-

lange maintenu vers 30-40° une solution de 16 gr. de brome dans 50 cc. d'acide acétique. On adapte au col du ballon un bouchon muni d'un tube étiré à son extrémité inférieure, et on réunit le tube latéral à un réfrigérant ascendant. On maintient au B. M. pendant trente minutes la liqueur rougeâtre qui devient rapidement jaune pâle.

La réaction terminée, on distille la liqueur sous pression réduite avec rentrée d'air. Si on dispose le ballon à 1 cm. environ de la toile métallique, on évite les soubresauts qui se produiraient sans cette précaution dans la liqueur se remplissant de cristaux vers la fin de la distillation.

Après refroidissement, on essore le produit qui, d'après les auteurs, pèse 17^{gr} 50 et fond à 161-163°.

Le rendement est ainsi de 80 %.

Les eaux-mères, additionnées d'eau, fournissent sensiblement 2 gr. d'un produit fondant vers 150°.

J'ai remarqué qu'il convient de ne pas pousser trop loin la distillation de l'acide acétique, si l'on veut obtenir un produit fondant, d'après HÜBNER et HEINZERLING, à 164-165°. Le rendement dans ce cas est de 50 % et non plus de 80 % comme l'indiquent MM. HEWITT, KENNER et SILK qui ont isolé un produit fondant à 161-163°.

J'ai d'ailleurs obtenu par la méthode de ces derniers auteurs un acide monobromosalicylique qui, purifié par divers procédés, fondait à 166-168°.

En partant de 13^{gr} 8 d'acide salicylique, je recueille, après distillation de l'acide acétique, 17 à 19 gr. de produit brut, fondant à 158-163°. Cristallisé dans l'alcool à

60°, l'acide obtenu fond à 166-167° ; cristallisé ensuite dans le benzène il fond à 167-168°.

J'ai aussi, dans d'autres expériences, purifié le produit brut en le dissolvant dans 800 cc. d'eau bouillante. J'ai recueilli une portion insoluble à chaud, soit 6 gr., qui représentait le produit pur fondant à 166-167° ; son point de fusion s'élevait à 167-168° après cristallisation dans le benzène. La liqueur chaude, filtrée, abandonnait par refroidissement 8^{gr} 50 d'un produit qui fondait à 156-163°, et que je purifiais également par cristallisation dans l'alcool et dans le benzène.

Ces purifications successives ont l'inconvénient d'abaisser le rendement en produit pur à 30-35 %.

L'acide bromo-5-salicylique ainsi préparé, de point de fusion 167-168°, est en aiguilles aplaties, blanches, réfringentes, solubles dans l'eau bouillante, l'alcool, l'acide acétique, l'éther acétique, moins solubles dans le chloroforme, le benzène, insolubles dans l'éther de pétrole.

Analyse. — *Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr},3125 ; Br Ag, 0^{gr},272. — Trouvé : Br %, 36.86.
— Calculé pour $C^7H^5O^3 Br$: Br %, 37.03.

Préparation de l'acide bromo-5-salicylique à partir du sulfate de l'acide aminosalicylique :
 $C^6H^3 (NH^2SO^4H^2)_5 (OH)_2 (COOH)_1$.

Je me suis assuré que l'acide bromosalicylique obtenu par ces différentes méthodes était bien l'isomère 1.2.5. Dans ce but, je l'ai comparé avec cet isomère 1.2.5. pré-

paré en décomposant par l'acide bromhydrique en présence de poudre de cuivre le sulfate du diazoïque de l'acide amino-5-salicylique $C^6H^3(N=N-SO^+H)_5(OH)_2(COOH)_1$.

Dans un vase cylindrique on introduit 12^{gr} 50 du chlorhydrate de l'acide amino-5-salicylique, 60 cc. d'eau bouillante, puis, avec précaution et en agitant, 16 gr. d'acide sulfurique concentré. On refroidit la solution de sulfate d'amine à 0°, tout en agitant, de façon à obtenir le sel à l'état très divisé. On additionne peu à peu le mélange ainsi refroidi d'une solution de 5 gr. de nitrite de soude dans l'eau glacée. La diazotation terminée on verse la bouillie contenant le sulfate de diazo de couleur jaune clair dans une solution aqueuse concentrée renfermant 24 gr. de bromure de potassium ; on ajoute au mélange par petites portions 8 gr. de poudre de cuivre. On porte lentement ce mélange à la température du B. M. bouillant ; de l'azote se dégage et le produit bromé précipite fortement coloré.

On le recueille après refroidissement. On le traite par 500 cc. d'eau tiède renfermant la quantité théorique de carbonate de soude qui transforme le composé en sel de soude. On filtre la solution, pour séparer le cuivre non dissous, puis on libère par un léger excès d'acide chlorhydrique l'acide salicylique monobromé. La liqueur complètement refroidie, on recueille l'acide obtenu qui pèse, après dessiccation, 8^{gr} 50.

Le dérivé bromé ainsi purifié est encore coloré ; on le purifie de nouveau en maintenant à l'ébullition, pendant une heure, sa dissolution dans l'alcool faible, addi-

tionnée d'un peu de noir de sang. On filtre la solution bouillante qui abandonne, à froid, le dérivé bromé sous forme d'aiguilles, légèrement colorées en jaune, fusibles à 165-166°.

L'acide bromosalicylique, obtenu par les méthodes indiquées plus haut, s'est montré identique par ses propriétés physiques à l'isomère 1.2.5 préparé à partir du diazoïque de l'acide amino-5-salicylique. Il répond donc bien à la formule de constitution : $C^6H^3(Br)_5(OH)_2(COOH)_1$.

Afin de mieux caractériser cet isomère monobromé, j'ai préparé son éther acétique et son éther-sel éthylique.

III. — Ether acétique



Il a été obtenu en maintenant une heure à l'ébullition lente, avec réfrigérant ascendant, une dissolution de 10 à 11 gr. de l'acide bromosalicylique dans 30 gr. d'anhydride acétique.

Le produit précipité par l'eau, séché, est cristallisé dans l'alcool à 60° puis dans le benzène.

Ainsi purifié, l'éther acétique de l'acide bromo-5-salicylique constitue de fines aiguilles blanches fondant à 148°. W. ROBERTSON (*loc. cit.*) indique pour point de fusion de ce dérivé 168°.

Il est très soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'acide acétique, l'éther acétique, moins dans le benzène.

Analyse. — *Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr},3035 ; Br Ag, 0^{gr},2205. — Trouvé : Br %, 30.91.
— Calculé pour C⁹H⁷O⁴Br : Br %, 30.88.

IV. — Bromosalicylate d'éthyle



On maintient douze heures à l'ébullition, avec réfrigérant à reflux, une dissolution de 10 gr. d'acide bromosalicylique dans 60 gr. d'alcool absolu, additionnée de 7 à 8 gr. d'acide sulfurique concentré. On distille l'alcool ; on ajoute de l'eau au liquide résiduel. L'éther huileux qui se sépare ne tarde pas à se solidifier.

Cristallisé dans l'alcool à 60°, puis dans le benzène, cet éther est en fines aiguilles blanches, brillantes, fusibles à 50°, solubles dans l'alcool, le chloroforme, l'éther acétique, l'acide acétique, moins dans le benzène.

Analyse. — *Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

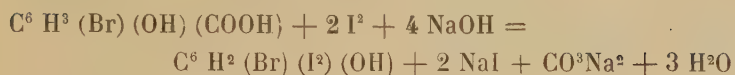
Subst., 0^{gr},4054 ; Br Ag, 0^{gr},3115. — Trouvé : Br %, 32.69.
— Calculé pour C⁹H⁵O³Br : Br %, 32.61.

V. — Préparation du bromo-4-diodo-2.6-phénol



J'ai préparé ce composé nouveau en faisant réagir sur l'acide bromo-5-salicylique l'iode en présence de soude ou de carbonate de soude.

L'iode réagit d'après l'équation :



ainsi que le montrent les expériences suivantes.

On pèse 0^{gr} 271 du dérivé monobromé qu'on solubilise à l'aide de 5 cc. de soude N étendue ; on amène la dissolution au volume de 100 cc. avec de l'eau distillée.

Première expérience. — On prélève 10 cc. de la solution (soit 1 cc. 25 de solution N/10 d'acide bromosalicylique).

On étend ces 10 cc. de la solution à 100-120 cc. avec de l'eau, puis on additionne la liqueur obtenue d'un excès de solution N/10 d'iode, soit 10 cc. La décoloration s'accroît rapidement, et après dix minutes on ajoute à la solution encore colorée par un excès d'iode 10 cc. d'acide sulfurique N.

On détermine l'iode qui n'a pas réagi à l'aide d'une solution N/10 d'hyposulfite de sodium ; on utilise 5 cc. 6 de solution d'hyposulfite. La réaction a absorbé dans ces conditions 4 cc. 4 de solution d'iode N/10, alors que la réaction théorique indiquée plus haut exige une dépense de 5 cc. de cette solution d'iode N/10.

L'acide sulfurique a déterminé un précipité, qui, par addition de la solution d'hyposulfite, devient blanc.

Deuxième expérience. — On opère dans les mêmes conditions, mais on prolonge l'action de l'iode sur la solution alcaline d'acide bromosalicylique une demi-heure, à la température du laboratoire.

L'iode est alors utilisé en quantité théorique, et le précipité, produit par l'addition d'acide sulfurique à la liqueur alcaline, est rosé.

On peut ainsi doser volumétriquement à l'aide d'une solution titrée d'iode l'acide bromo-5-salicylique.

Préparation du phénol bromodiiodé. — Dans le but d'obtenir ce phénol bromodiiodé, on délaie dans un mortier jusqu'à dissolution 4^{gr} 35 d'acide bromo-5-salicylique avec 100 cc. de soude N diluée. Cette solution étendue avec de l'eau à 3 litres et demi est additionnée, en une seule fois, d'une solution d'iode iodurée renfermant 12^{gr} 70 d'iode pour un demi-litre d'eau. La réaction se manifeste par une décoloration progressive de la liqueur ; au bout de deux heures, on ajoute à la liqueur 120 cc. d'acide sulfurique normal. On détruit l'excès d'iode en introduisant dans le mélange quelques gouttes d'une solution concentrée de gaz sulfureux et on recueille le précipité blanc, légèrement rosé, qui pèse 8^{gr} 80 après dessiccation.

La coloration de ce précipité est due à la présence d'un composé rouge bromiodé, formé dans la réaction, insoluble dans l'alcool.

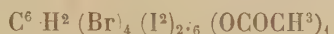
Purifié par cristallisation dans l'alcool, ou dans le benzène, le phénol bromodiiodé constitue de fines aiguilles, dures, légèrement jaunâtres, fusibles à 128°, très solubles dans le benzène, l'éther acétique et le chloroforme, moins dans l'alcool à 60°, moins encore dans l'acide acétique. Il est peu soluble dans l'eau ; il se dissout dans le carbonate de soude.

Analyse. — *Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0 gr,2727 ; BrAg, 0 gr,1239. — Trouvé ; Br %, 19,33.
— Calculé pour $C^6 H^3 O Br I^2$: Br %, 18,81.

J'ai préparé ce phénol bromodiiodé dans les mêmes conditions en remplaçant la soude par le carbonate de soude. Le bromodiiodophénol est ainsi obtenu avec un rendement moindre, et le composé rouge bromoiodé qui souillait déjà le produit obtenu dans l'expérience précédente se forme ici en plus grande proportion.

VI. — Ether acétique



Cet éther a été obtenu par la méthode habituelle en maintenant pendant 2 heures à l'ébullition lente, avec réfrigérant, un mélange de 2 gr. de phénol bromodiiodé et de 10 gr. d'anhydride acétique.

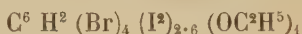
Le produit, obtenu en précipitant par l'eau la liqueur, puis séché, pèse 2 gr 13.

Il cristallise dans l'alcool à 90° en longues aiguilles jaune pâle, rayonnantes, fondant à 135°. Elles se dissolvent très facilement dans le benzène, le chloroforme ; moins dans l'éther acétique, assez difficilement dans l'acide acétique, l'éther de pétrole et l'alcool à 90°.

Analyse. — *Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0 gr,1871 ; Ag I, 0 gr,1902. — Trouvé ; I %, 54,89. —
Calculé pour $C^8 H^5 O^2 Br I^2$: I %, 54,37.

VII. — Ether-oxyde éthylique



Cet éther a été obtenu en maintenant à l'ébullition pendant une heure, avec réfrigérant ascendant, une dissolution de 2^{gr} 60 du phénol trihalogéné dans 20 cc. d'alcool absolu, additionnée de 10 cc. de soude N et d'un excès d'iodure d'éthyle, soit 2^{gr} 50. La liqueur se trouble bientôt par suite de la formation de l'éther-oxyde peu soluble dans l'alcool étendu. On distille l'alcool et on traite le résidu par l'eau. Le précipité huileux ainsi obtenu se prend bientôt en masse cristalline qu'on lave en la triturant au mortier avec de l'eau distillée.

On purifie ce composé en le dissolvant à chaud dans l'alcool à 90° ; par refroidissement, la solution abandonne des aiguilles incolores, soyeuses, aplaties, à odeur aromatique, fusibles à 75°. Elles sont très solubles dans le benzène, le chloroforme, l'éther de pétrole ; moins dans l'éther acétique, moins encore dans l'acide acétique et l'alcool à 90°.

Analyse. — *Dosage du brome et de l'iode par la méthode à la chaux :*

Subst., 0^{gr},351 ; Br Ag + IAg, 0^{gr},5411 ; Ag Cl, 0^{gr},3352. — Trouvé : Br %, 48.39 ; I %, 55.34. — Calculé pour C⁵H²O Br I² : Br %, 47.64 ; I %, 56.053.

VIII. — Transformation
du bromo-4-diiodo-2.6-phénol en un composé
bromo-iodé rouge, insoluble

Quand on traite le bromodiiodophénol par trois à quatre fois son poids de carbonate de soude anhydre et vingt fois son poids d'eau, il se colore bientôt à la surface en rose, déjà à froid. Si on maintient le mélange au bain-marie bouillant pendant plusieurs heures, en renouvelant l'eau évaporée, la transformation de ce composé en un produit rouge foncé, insoluble, est presque complète.

La même transformation a lieu si on ajoute un peu d'iode ioduré au mélange alcalin.

Le composé rouge formé par l'action du carbonate de soude seul, sans addition d'iode, est recueilli, lavé à l'eau bouillante tant que l'eau de lavage est alcaline, puis traité par l'alcool bouillant; l'alcool évaporé laisse un résidu insignifiant.

L'eau mère alcaline, additionnée des eaux de lavage, renferme non seulement du bromure et du bromate, mais aussi de l'iodure et de l'iodate ainsi qu'une trace de bromo-4-diiodo-2.6-phénol non transformé.

Le corps rouge renferme aussi du brome et de l'iode.

J'ai caractérisé ces deux halogènes dans la liqueur alcaline, provenant de la préparation du produit rouge, de la façon suivante :

On acidule cette liqueur avec de l'acide sulfurique dilué, l'iode et le brome libérés du mélange de sels sont

convertis en hydracides par addition de quelques gouttes d'une solution de gaz sulfureux. On sépare par filtration un léger précipité de phénol trihalogéné ayant échappé à la réaction. La liqueur additionnée d'une solution de nitrate d'argent employée en excès, puis d'acide azotique, est portée à l'ébullition.

Les sels d'argent, ainsi obtenus, mélangés avec un peu d'eau, sont traités par l'hydrogène sulfuré. La liqueur est séparée du sulfure d'argent et débarrassée de l'excès de gaz sulfhydrique par l'ébullition.

Une portion de cette liqueur, contenue dans un tube à essai, est additionnée de sulfure de carbone, puis goutte à goutte et en agitant, d'eau de chlore : le sulfure de carbone se colore en violet par l'iode déplacé.

L'autre portion est additionnée de 5 cc. d'une solution demi-normale de perchlorure de fer exempt de chlore. L'iode se sépare ; le mélange est évaporé à sec et chauffé, une heure ou deux, au bain-marie. Dans ces conditions l'iode est complètement séparé et volatilisé ; l'acide bromhydrique n'est pas attaqué. On reprend le résidu par un peu d'eau, on précipite les sels de fer par la soude, on acidule la liqueur filtrée par l'acide chlorhydrique, et on ajoute à cette dernière de l'eau de chlore goutte à goutte, en l'agitant, après chaque addition, avec du sulfure de carbone : ce dernier se colore immédiatement en jaune, par suite de la présence de brome.

J'ai caractérisé le brome et l'iode dans le composé rouge en le chauffant avec de la chaux vive jusqu'au rouge sombre comme s'il s'agissait d'un dosage d'halo-

gènes. Les sels d'argent, traités comme on vient de l'indiquer, m'ont fourni les réactions du brome et de l'iode.

Le bromo-4-diiodo-2.6-phénol, sous l'influence du carbonate de soude, perd donc à la fois du brome et de l'iode pour se transformer en un produit coloré en rouge foncé, renfermant encore une forte proportion de ces deux halogènes. Ce produit est insoluble dans les solvants organiques, le sulfure de carbone excepté.

Quelle peut être la constitution de ce composé ?

D'après LAUTEMANN (1) le triiodo-2.4.6-phénol, dans l'action des alcalis et aussi, mais plus difficilement, dans l'action de l'oxyde d'argent, éprouve une décomposition spéciale en un « corps rouge » appelé oxyde de diiodophénylène $C^6H^2I^2O$.

KAMMERER et BENZINGER (2) lui ont attribué la formule :



et l'ont appelé tétraiododiphénylènequinone ou encore tétraiododiphénylènedioxyde.

M. BOUGAULT (3) en ajoutant de l'iode à la solution aqueuse de ce phénol triiodé dans le carbonate de soude a effectué sa transformation en corps rouge de Lautemann. « Bien que l'iode, dit l'auteur, soit nécessaire à cette réaction, on retrouve à la fin de l'opération, et après acidulation, l'iode ajouté pour la produire. De

(1) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1861, t. CXX, p. 309.

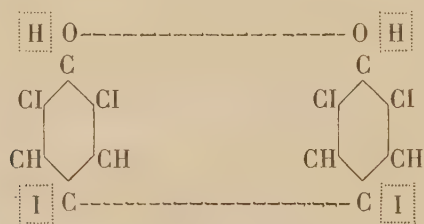
(2) *D. Ch. G.*, 1878, t. XI, p. 557.

(3) *Journ Pharm. et Chim.*, 1908, t. XXVIII, p. 150.

plus, la quantité d'iode nécessaire peut être très faible par rapport à la quantité de triiodophénol transformé ».

M. BOUGAULT trouve une explication de cette curieuse réaction en considérant la formule attribuée au corps rouge de Lautemann par KAMMERER et BENZINGER, et reproduite précédemment. Il interprète la formation de ce composé à partir du triiodophénol et sous l'action de petites quantités d'iode de la façon suivante : « Dans un premier temps, l'iode oxyde une quantité équivalente de triiodophénol et le convertit en quinone triiodée correspondante ; celle-ci perd immédiatement un atome d'iode et les restes de deux molécules se soudent par les atomes de carbone devenus libres à la suite du départ de l'iode.

Ces changements sont rendus visibles par le schéma ci-dessous :



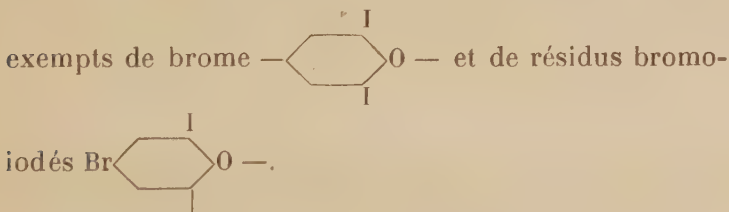
On voit ainsi que l'iode employé dans une première réaction se trouve régénéré ensuite en quantité égale ; il y a simplement, au total, élimination d'une molécule d'acide iodhydrique de chaque molécule de triiodophénol et soudure des deux résidus, ».

A priori, je pensais que le bromo-4-diiodo-2,6-phénol, qui, traité par le carbonate de soude seul ou

l'iode et le carbonate de soude, se transforme comme le triiodophénol en un composé rouge insoluble, perdait dans cette réaction tout son halogène en position para à la manière du triiodophénol. La vérification expérimentale de cette prévision, qui m'était suggérée par le schéma précédent, m'aurait permis d'identifier le corps rouge, obtenu à partir du phénol bromodiiodé, au rouge de Lautemann; en outre, elle aurait apporté une preuve à l'appui de la formule de constitution proposée, pour ce dernier composé, par MM. KAMMERER et BENZINGER, et admise par M. BOUGAULT pour expliquer l'action de l'iode, en présence de carbonate de soude, sur le triiodophénol.

Mes expériences, citées plus haut, m'ont prouvé qu'il n'en est pas ainsi, le bromo-4-diiodo-2.6-phénol perdant à la fois du brome et de l'iode et non pas seulement le brome de la position para.

Le corps rouge, qui résulte de la décomposition de ce phénol et qui renferme encore les deux sortes d'halogènes, est logiquement formé de résidus diiodés



En dosant dans ce composé les halogènes totaux par la méthode à la chaux, puis l'iode seul par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE, j'ai pu déterminer les pourcentages de brome et d'iode qu'il renfermait.

J'ai ensuite précipité à l'état de sels d'argent les halogènes contenus dans les eaux mères provenant de la préparation de ce composé à partir du bromo-4-diiodo-2.6-phénol. Le mélange d'halogénures d'argent a été traité par le zinc et l'acide sulfurique suivant la méthode que préconise M. BOUGAULT (4); j'ai pu ainsi calculer les proportions respectives de ces deux halogènes.

En additionnant séparément le brome et l'iode de ces deux origines, j'ai obtenu sensiblement, pour chaque halogène, les quantités théoriques existant dans le phénol dont j'étais parti.

Analyse du corps rouge. — Méthode à la chaux :

Subst., 0^{gr},2768 ; Br Ag + I Ag, 0^{gr},3877. — Trouvé : Br %, 6.994.

Procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :

Subst., 0^{gr},298 ; I Ag, 0^{gr},3685. — Trouvé : I %, 66.824.

Analyse des eaux mères (provenant de la préparation de 0^{gr},353 de corps rouge à partir de 0^{gr},439 de phénol bromo-diiodé) :

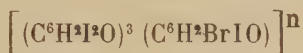
I Ag, 0^{gr},04763 ; Br Ag, 0^{gr},15367. — Trouvé : I, 0^{gr},0257 ; Br, 0^{gr},0651.

D'après les analyses précédentes 0^{gr} 353 du corps rouge renferment 0^{gr} 0246 de brome et 0^{gr} 2358 d'iode, et les eaux mères provenant de leur préparation 0^{gr} 0651 de brome et 0^{gr} 0257 d'iode ; en additionnant ces quantités de brome et d'iode on obtient pour le brome total 0^{gr} 0897 et pour l'iode total 0^{gr} 2615.

(4) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1899, t X p. 18.

Les quantités théoriques de brome et d'iode contenues dans 0^{gr} 439 de phénol bromodiiodé sont : Br, 0^{gr} 082 ; I, 0^{gr} 262.

En possession de ces données expérimentales, on peut considérer le composé rouge comme formé de quatre résidus non saturés issus de quatre molécules de phénol trihalogéné par perte de trois molécules d'acide bromhydrique et d'une molécule d'acide iodhydrique. Ce produit hypothétique de formule :



renferme des quantités de brome et d'iode se rapprochant beaucoup des chiffres fournis par les analyses du corps rouge (Br, 6.019 % ; I, 66.89 %).

Je ne pense pas toutefois que l'hypothèse précédente soit rigoureusement exacte. Elle rend seulement compte des faits, c'est-à-dire de l'élimination du brome et de l'iode, à partir du bromo-4-diiodo-2.6-phénol, dans un rapport cadrant avec les expériences que j'ai réalisées.

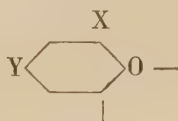
De nouvelles recherches sont effectuées par M. BRENANS à ce sujet.

Ce qui est hors de doute, c'est que le phénol bromodiiodé ne se comporte pas, en présence de carbonate de soude, de la façon indiquée pour le triiodophénol par M. BOUGAULT, qui limite le départ d'iode, dans la molécule de ce composé, à la position para. C'est grâce à la présence de deux halogènes de nature différente aux positions ortho et para dans la molécule du phénol bromodiiodé que j'ai pu constater que les halogènes

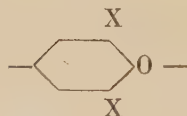
éliminés provenaient de ces deux positions et non pas seulement de la position para.

Mes résultats me font penser que la formule attribuée au rouge de Lautemann par KAMMERER et BENZINGER est inexacte ; le triiodophénol en donnant naissance à ce composé rouge perd vraisemblablement l'halogène d'une position ortho dans certaines molécules, dans d'autres l'halogène de la position para, à la façon du bromo-4-diiodo-2.6-phénol.

A l'appui de ces conclusions je rappellerai que, d'après MM. HUNTER et JOYCE (*loc. cit.*), les sels d'argent des phénols trisubstitués, dont les positions ortho et para sont occupées par un élément halogène, subissent en général soit une décomposition catalytique en présence d'iodure d'éthyle à froid, soit une décomposition thermique dans le benzène bouillant. L'atome d'argent s'élimine en même temps qu'un atome d'halogène, donnant ainsi naissance à un résidu non saturé de formule ;



ou encore :



suivant que l'atome d'halogène, représenté ici par X ou Y, s'élimine d'une position ortho ou de la position para. Ces résidus non saturés subiraient une polymérisation encore mal définie.

Les auteurs font remarquer qu'en partant, par exemple, du sel d'argent du phénol tribromé 1.2.4.6 il est impossible de savoir si l'atome d'halogène qui s'unit à l'atome d'argent occupait une position ortho ou la position para, car il est évident que les résidus polymérisés auraient la même composition dans les deux cas.

En s'adressant par contre à une série de sels d'argent de phénols trihalogénés dont l'halogène fixé en para était différent des halogènes fixés en ortho, les auteurs ont pu prouver que l'atome d'argent empruntait, dans certaines molécules, l'atome d'halogène d'une position ortho, dans d'autres l'atome d'halogène de la position para. Il est logique, disent ces auteurs, de penser que le mécanisme de la réaction est le même dans le cas des sels d'argent de phénols trisubstitués ne renfermant qu'une seule sorte d'halogène.

Les expériences de MM. HUNTER ET JOYCE portaient sur les sels d'argent du bromo-4-dichloro-2.6-phénol, du chloro-4-dibromo-2.6-phénol, du chloro-4-diiodo-2.6-phénol. Les auteurs purent constater que l'élimination de deux sortes d'halogènes se faisait dans un rapport constant pour un sel déterminé, et ils vérifièrent, pour un de ces sels, la décomposition thermique dans le benzène par la décomposition catalytique en présence d'iodure d'éthyle. Ils constatèrent en outre que la position para cédait son halogène plus facilement que la position ortho, et que l'atome d'argent s'unissait à l'iode plutôt qu'au brome, au brome plutôt qu'au chlore.

Tels sont, en résumé, les faits nouveaux qu'apportaient les recherches de MM. HUNTER ET JOYCE. Ces faits

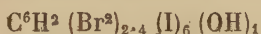
présentent dans l'ensemble des analogies incontestables avec les résultats que j'ai obtenus en traitant le phénol bromodiiodé par le carbonate de soude. Quant à la constitution exacte des oxydes issus des sels d'argent, les auteurs n'ont pu l'élucider entièrement. On a vu qu'ils considèrent ces corps comme un mélange d'oxydes polymérisés ; mais ils n'en ont pas donné de formule précise jusqu'ici.

CHAPITRE DEUXIÈME

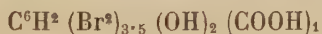
ACIDE DIBROMO-3.5-SALICYLIQUE



ET DIBROMO-2.4-iodo-6-PHÉNOL



I. — Historique de l'acide dibromo-3.5-salicylique



D'après EBELMEN (1) on obtient l'acide dibromosalicylique en traitant l'acide salicylique par un excès de brome. La réaction terminée, on pulvérise le produit obtenu ; on le lave abondamment à l'eau, puis on le chauffe avec de l'ammoniaque jusqu'à dissolution complète. Le sel ammoniacal se sépare par refroidissement sous forme d'aiguilles fines et brillantes. On le dissout dans l'eau, et on précipite l'acide dibromosalicylique par l'acide chlorhydrique. Le précipité blanc, soigneusement lavé, est cristallisé dans l'alcool.

(1) *Ann. der Chem. und Pharm.*, 1844, t. LII, p. 338.

A l'état pur, l'acide dibromosalicylique est incolore ou jaunâtre, légèrement rosé.

Il est à peine soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, plus dans l'éther.

Il fond au voisinage de 150°.

Les sels de potassium, de sodium et d'ammonium sont encore moins solubles que ceux de l'acide bromosalicylique.

L'acide dibromosalicylique se dissout dans l'acide sulfurique à une douce chaleur ; l'eau le reprécipite de la dissolution.

L'acide azotique le décompose à l'ébullition avec production de vapeurs rouges contenant du brome. Les cristaux jaunes qui se forment par refroidissement possèdent toutes les propriétés de l'acide picrique.

Lorsqu'on le distille, mélangé à du sable et à de la baryte, l'acide dibromosalicylique est décomposé complètement et fournit une substance huileuse, cristallisable à froid, qui serait du dibromophénol.

ROLLWAGE (2) a étudié l'acide dibromosalicylique obtenu à partir de l'acide salicylique et du brome.

Il cristallise en aiguilles incolores, difficilement solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, et fondant à 219°.

La solution aqueuse est colorée en violet par le perchlorure de fer.

EUG. LELLMANN ET RUD. GROTHMANN (3) préparent

(2) *D. Ch. G.*, 1877, t. X, p. 1707.

(3) *D. Ch. G.*, 1884, t. XVII, p. 2727.

l'acide dibromosalicylique en chauffant doucement avec de l'acide bromhydrique assez concentré, le diazoïque de l'acide bromo-3-amino-5-salicylique, jusqu'à cessation du dégagement d'azote.

Ils cherchent en vain à purifier le produit obtenu en le traitant par la vapeur d'eau. Il séparent alors la solution aqueuse chaude d'un résidu visqueux insoluble ; la solution abandonnée par refroidissement une petite quantité d'acide dibromosalicylique très impur.

Pour le purifier, ils font le sel de baryum. Ils évaporent la solution de ce sel à siccité et épuisent le résidu par l'alcool qui dissout le sel de baryum ; ils évaporent de nouveau cette solution à sec, reprennent le résidu par l'eau et précipitent la solution par l'acétate de plomb, purifient le sel obtenu en le traitant par l'alcool bouillant, et le décomposent par l'hydrogène sulfuré. Ils obtiennent ainsi un acide pur fondant à 223°.

Il est beaucoup plus facile, selon les mêmes auteurs, de préparer l'acide dibromosalicylique par bromuration de l'acide salicylique.

On laisse tomber dans une dissolution étendue et refroidie d'acide salicylique dans l'acide acétique une quantité de brome supérieure de un quart à ce qu'exige, théoriquement, la formation de l'acide dibromosalicylique. Il est plus commode d'étendre le brome de son volume d'acide acétique. Après avoir abandonné le mélange quelques heures à lui-même, on précipite par l'eau, et on lave le produit obtenu qui fond à 190-200°. Pour entraîner les substances volatiles on le fait bouillir quelque temps avec de l'eau, on décante la liqueur et

transforme l'acide restant en sel de baryum. L'acide, libéré de ce sel, cristallise en longues aiguilles incolores fondant à 223°, difficilement solubles dans l'eau bouillante, presque pas dans l'eau froide.

Le sel de baryum $(C^6H^2.Br^2.OH.CO O)^2Ba + H^2O$ cristallise en aiguilles longues et incolores.

Le sel de plomb $C^6H^2.Br^2 \begin{matrix} \text{COO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{matrix} Pb$ est un précipité blanc, insoluble dans l'eau, obtenu en précipitant le sel de baryum par l'acétate de plomb.

PERATONER (4) établit la constitution de l'acide dibromo-3.5-salicylique, la distillation sèche de cet acide lui ayant fourni le dibromo-2.4-phénol.

L'acide dibromosalicylique, isolé par cet auteur (*loc. cit.*, p. 416) en saponifiant le dibromosalicylate de méthyle, est identique à celui qui se forme par bromuration de l'acide salicylique ; il fond à 218-219°.

P. KAUSCHKE (5) en saponifiant le dibromosalicylate de phényle, obtient encore cet isomère, mais lui attribue un point de fusion très peu élevé (120-121°).

L'amide de cet acide fond à 170°.

W. ROBERTSON (6) fixe le brome sur l'acide salicylique en présence d'iode. Il dissout 10 gr. d'acide salicylique dans de l'acide acétique cristallisable, ajoute à la solution chaude 9 cc. 7 de brome et 1 gr. d'iode. Il abandonne la solution une heure à elle-même et la chauffe

(4) *Gaz. Chim. Ital.*, 1886, t. XVI, p. 401.

(5) *Journ. fur. prakt. Chem.*, 1895 (2), t. LI, p. 211.

(6) *Chem. Soc. of London*, 1902, t. LXXXI, p. 1480.

ensuite pendant quelques instants. Lorsqu'elle est refroidie, il la mélange à une solution concentrée de bisulfite de sodium ; l'acide dibromé se précipite ainsi qu'une petite quantité d'acide monobromé. Les deux corps peuvent être séparés par cristallisation dans l'acide acétique qui dissout plus difficilement l'acide dibromosalicylique.

Ainsi préparé, l'acide dibromo-3.5-salicylique fond à 221°. Le rendement atteint 75 %.

Cet acide décompose difficilement les carbonates.

L'acide nitrique (d. 1.42) l'attaque à chaud pour donner le bromo-6-dinitro-2.4-phénol, cristallisé en aiguilles jaunes, fondant à 117°.

Le dérivé acétylé de l'acide dibromosalicylique fond à 156°. Il cristallise en aiguilles ou en petites lamelles. Il est peu soluble dans l'eau ou dans l'éther de pétrole, mais se dissout facilement dans les autres solvants.

L'acide nitrique, à la température de 60°, libère seulement des traces de brome de ce dérivé.

L'éther méthylique $C^6H_2(Br^2)(OCH^3)(COOH)$ fond à 194°.

Ce composé ne dégage pas de brome lorsqu'on le traite par l'acide azotique, de densité 1.42, à 60°.

F. ULLMANN et E. KOPETSCHNI (7) obtiennent l'acide dibromo-3.5-salicylique en chauffant une solution de 1^{er}5 d'acide tribromobenzoïque dans 15 cc. d'eau, additionnée de 1 gr. de carbonate de potasse et d'un peu de cuivre en poudre. Par refroidissement, il se forme un

(7) *D. Ch. G.*, 1911, t. XLIV, p. 428.

précipité de 0^{gr} 95 de dibromosalicylate de potassium. L'acide qu'on régénère de ce sel est fusible à 228°.

D'après les mêmes auteurs, l'acide dibromo-5.6-salicylique, préparé par LASSAR-COHN et SCHULTZE (8) en traitant le salicylate de potassium par l'hypobromite de potassium, et fondant à 227°5, est en réalité l'acide dibromo-3.5-salicylique.

La constitution de ce dernier est facilement prouvée par l'action prolongée de l'hypobromite qui le transforme en tribromo-2.4.6-phénol.

ATHERTON SEIDELL (9) base, sur la formation d'acide dibromosalicylique à partir du brome et de l'acide salicylique, un procédé de dosage de l'acide salicylique et des salicylates.

L'acide salicylique, en solution fortement chlorhydrique, réagit sur le brome, à raison d'une molécule d'acide salicylique pour quatre atomes de brome, en donnant naissance à l'acide dibromosalicylique.

On peut traiter à chaud une solution d'acide salicylique dans l'acide chlorhydrique concentré par une solution de bromate 0,2 N, jusqu'à ce que la coloration due au brome libéré ne disparaisse plus.

On peut encore, pour plus de précision, ajouter la solution aqueuse d'un salicylate à une solution de brome dans l'acide chlorhydrique concentré, et titrer l'excès de brome par le chlorure d'étain.

H. KAUFFMANN et M. EGNER (10) préparent le dibromo-

(8) *D. Ch. G.*, 1905, t. XXXVIII, p. 3296.

(9) *Am. Soc.*, 1909, t. XXXI, p. 1174.

(10) *D. Ch. G.*, 1913, t. XLVI, p. 3786.

3.5-salicylate de méthyle par bromuration du salicylaté de méthyle dans le sulfure de carbone, en présence de fer.

En faisant réagir le bromure de phénylmagnésium dans l'éther sur le dibromo-3.5-salicylate de méthyle, ils obtiennent l'oxy-2-dibromo-3.5-triphénylcarbinol.

ŒCHSNER DE CONINCK et GERARD (11) en traitant le sel de baryum normal par l'acétate de plomb précipitent le sel basique $C^6 H^2 Br^2 \left\langle \begin{smallmatrix} COO \\ O \end{smallmatrix} \right\rangle Pb$.

H. SIMONIS et H. SCHUHMANN (12) produisent l'acide dibromo-3.5-salicylique en hydrolysant par la soude la diméthyl-2.3-dibromo-6.8-phénopyrone. L'acide ainsi isolé fond à 218°.

D'après Ed. FILIPPI (13) l'acide dibromosalicylique subit une décomposition complète dans l'organisme, et la totalité du brome se retrouve dans l'urine sous forme d'une combinaison inorganique.

MM. A. LEULIER et L. PINET (14) au moyen du mélange (hydracide et eau oxygénée) obtiennent à partir de l'acide salicylique, avec un rendement quantitatif, l'acide dibromo-3.5-salicylique fondant à 228°.

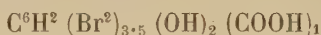
(11) *Compt. rend.*, 1915, t. CLX, p. 627.

(12) *D. Ch. G.*, 1917, t. L, p. 1148.

(13) *Arch. Farm. Sperim.*, 1920, t. XXX, p. 113-126.

(14) *Bull. Soc. Chim.*, 1927 (4), t. XLI-XLII, p. 1367.

II. — Préparation de l'acide dibromo-3.5-salicylique



Pour préparer ce composé, j'ai suivi la méthode indiquée par MM. EUG. LELLMANN et RUD. GROTHMANN (*loc. cit.*).

Dans une dissolution de 13^{gr}80 d'acide salicylique dans 125 cc. d'acide acétique, j'introduis peu à peu, en refroidissant, une solution de 40 gr. de brome dans 40 cc. d'acide acétique, solution renfermant un quart de brome en plus de ce qu'exige la théorie. L'addition terminée, j'abandonne la liqueur au repos pendant une heure ou deux, puis je l'étends d'eau. Je sépare, après vingt-quatre heures, le précipité blanc qui s'est ainsi formé; lavé, puis séché, il fond à 175-205°. Les auteurs indiquent comme point de fusion 190-200°.

Le précipité obtenu est mélangé à deux litres d'eau distillée que je porte à l'ébullition pendant une heure. Une grande partie du produit entre en dissolution; la partie non dissoute a l'aspect pâteux. Par refroidissement du mélange, la partie dissoute cristallise et la partie pâteuse se concrète.

Je recueille séparément ces deux portions; le produit constitué par les cristaux fond à 168-205°, le produit non dissous fond à 110-205°; l'ensemble pèse 30 gr.

Le produit total est purifié en ajoutant peu à peu 12 à 14 gr. de carbonate de baryte finement pulvérisé au mélange contenant les 30 gr. du produit impur dans deux

litres et demi d'eau bouillante. La liqueur est fréquemment agitée dans le but de parfaire la réaction. La solution jaunâtre, filtrée bouillante, dépose par refroidissement le sel de baryum en aiguilles de couleur rosée.

Je recueille le sel de baryum que je dissous dans un litre d'eau distillée chaude ; la solution est décomposée par addition d'un léger excès d'acide chlorhydrique. L'acide bromé, ainsi libéré de son sel de baryum, est recueilli après refroidissement complet de la liqueur ; séché, il fond à 217-220° et le rendement est de 11 gr.

Purifié de nouveau par cristallisation dans l'alcool à 60°, il est en aiguilles légèrement colorées en jaune, fusibles à 223°5, très solubles dans l'éther acétique, solubles dans l'alcool fort, moins dans l'acide acétique, la benzine et le chloroforme.

Analyse. — *Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0 gr,2835 ; Br Ag, 0 gr,3634. — Trouvé : Br %, 54.54.
— Calculé pour $C^7 H^4 O^3 Br^2$: Br %, 54.01.

MM. A. LEULIER et L. PINET (*loc. cit.*) ont publié récemment un procédé de bromuration de l'acide salicylique à l'aide de l'acide bromhydrique et de l'eau oxygénée. Les auteurs indiquant que leur procédé leur avait donné, pur de premier jet, avec un rendement quantitatif, l'acide dibromo-3.5-salicylique, j'ai répété leur expérience.

Dans 400 cc. d'eau oxygénée à 11 volumes tenant en suspension 7 gr. d'acide salicylique, j'ai versé 30 cc. d'acide bromhydrique à 65 B^e, ce qui détermina un dé-

gagement de brome que j'ai absorbé à l'aide de 3^{gr} 50 d'acide salicylique, introduit peu à peu jusqu'à décoloration du mélange. J'ai constaté, après vingt-quatre heures de contact, que la liqueur se recolorait en jaune par suite de la mise en liberté d'une nouvelle quantité de brome. Le produit recueilli à ce moment, puis lavé, a été dissous dans l'alcool à chaud ; la solution obtenue a été ensuite additionnée d'eau, suivant les indications des auteurs. Le produit jaune, ainsi séparé, pesait après dessiccation 15 gr. et non 19 gr. ; il fondait à 93-95°. Purifié par cristallisation dans l'alcool, il était constitué par de grandes aiguilles blanches, brillantes, fondant à 93°5 et non à 228°.

Les auteurs ne précisant pas le temps pendant lequel ils abandonnent au repos le mélange réagissant, j'ai attribué mon échec au fait que j'avais laissé les réactifs en contact vingt-quatre heures, c'est-à-dire un temps trop long.

J'ai refait une deuxième expérience au cours de laquelle les réactifs ne sont restés en contact que deux heures seulement. Cette nouvelle expérience m'a fourni les mêmes résultats que la précédente.

Le produit précipité par l'eau de la solution alcoolique pesait cette fois 21 gr., fondant encore en majeure partie à 93° ; à 140° le produit était fondu complètement. Une première cristallisation dans l'alcool me fournit 16^{gr} 20 de produit fondant à 92-93°.

Devant ce nouvel échec, j'ai renoncé à répéter l'expérience de MM. LEULIER et PINET. Il est vraisemblable que les auteurs n'indiquent pas assez exactement les conditions de leur expérience.

J'ai bien vite pensé que le dérivé obtenu par leur méthode était le tribromophénol $C^6 H^3 (Br^3)_{2.4.6} (OH)_1$, dont le point de fusion est 92-95°.

Pour l'identifier au tribromophénol, j'ai préparé son éther acétique et son éther éthylique et j'ai comparé les propriétés de ces dérivés avec celles des éthers correspondants du tribromophénol.

L'éther acétique est obtenu en maintenant à l'ébullition lente, durant une heure, une dissolution de 5 gr. du produit à identifier dans 12 à 13 gr. d'anhydride acétique. La solution refroidie est versée dans un grand excès d'eau. Le précipité blanc jaunâtre obtenu est recueilli, lavé, puis dissous dans l'alcool à chaud. Par refroidissement, la solution abandonne 4^{gr} 20 d'un composé, cristallisé en aiguilles à peine colorées, fusibles à 82°.

Ce point de fusion est le même que celui de l'éther acétique du tribromophénol $C^6 H^2 (Br^3)_{2.4.6} (OCOCH^3)_1$.

Pour obtenir l'éther éthylique, je maintiens à l'ébullition, pendant une heure, une dissolution de 3^{gr} 30 du composé dans 30 gr. d'alcool fort, additionnée de 10 cc, 5 de soude N et de 4 gr. d'iodure d'éthyle. La réaction se manifeste par le dépôt d'une huile dans la liqueur rosée. Je distille l'alcool et j'étends le résidu d'eau distillée ; le produit huileux se prend en une masse cristalline, qui, recueillie et séchée, est ensuite cristallisée dans l'alcool. L'éther-oxyde ainsi obtenu est constitué par de longues aiguilles blanches, fusibles à 72°, insolubles dans la soude.

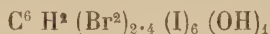
L'éther-oxyde éthylique du tribromophénol $C^6 H^2 (Br^3)_{2.4.6} (OC^2H^5)_1$ fond aussi à 72°.

Le composé que j'ai isolé précédemment en faisant réagir l'acide bromhydrique et l'eau oxygénée sur l'acide salicylique est donc le tribromophénol $C^6H^2(Br^3)_{2.4.6}(OH)_1$.

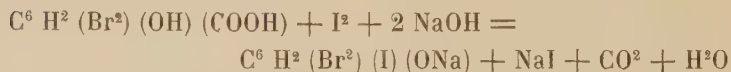
Analyse. — *Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr},1243 ; AgBr, 0^{gr},2075. — Trouvé : Br %, 71.03.
— Calculé pour $C^6H^3OBr^3$: Br %, 72.47.

III. — Préparation du dibromo-2.4-iodo-6-phénol



J'ai préparé ce corps nouveau en faisant réagir l'iode en présence de soude sur l'acide dibromosalicylique. Pour m'assurer que cette réaction avait lieu suivant l'équation :



j'ai fait les expériences suivantes :

On dissout 0^{gr} 296 d'acide dibromosalicylique dans 3 cc. de soude N diluée et la solution est étendue à 100 cc. avec de l'eau distillée.

Première expérience. — On prélève 10 cc. de cette solution (soit 1 cc. de solution N/10 d'acide dibromosalicylique) qu'on additionne de 10 cc. de solution d'iode N/10 et qu'on dilue à 100 cc. avec de l'eau. Au bout de quinze minutes on ajoute à la liqueur un excès d'acide sulfurique dilué qui précipite le phénol trihalo-

géné, et on titre l'iode qui n'a pas réagi au moyen d'une solution d'hyposulfite de sodium N/10. On emploie 8 cc. 30 de cette solution ; l'iode de 1 cc. 7 de solution d'iode N/10 a été consommé, la théorie exigeant l'iode de 2 cc.

Le précipité produit par l'acide sulfurique devient blanc après l'addition d'hyposulfite.

Deuxième expérience. — On opère avec les mêmes quantités de réactifs ; mais on laisse en contact pendant une demi-heure la solution d'iode N/10 avec la solution alcaline d'acide dibromosalicylique.

On trouve, dans ce cas, que l'iode de 1 cc. 9 de la solution d'iode N/10 a été utilisé.

Préparation du phénol dibromoiodé. — On dissout 1^{re} 80 d'acide dibromosalicylique en triturant ce corps dans 15 cc. de soude normale diluée. On étend la solution au volume de trois litres et demi avec de l'eau distillée : on y ajoute 150 cc. de solution d'iode N/10 et on abandonne la liqueur pendant trois heures. L'addition de 20 cc. d'acide sulfurique N détermine la formation d'un précipité au sein d'une liqueur qu'on décolore par quelques bulles de gaz sulfureux.

Le produit blanc ou rosé ainsi obtenu est recueilli, lavé, puis traité par une solution froide et étendue de carbonate de soude employée en léger excès (0^{gr} 45 de carbonate de soude dans 60 cc. d'eau). Une petite quantité d'un produit coloré en rose n'entre pas en solution.

Cette dissolution alcaline, filtrée, puis additionnée d'acide sulfurique étendu, abandonne un composé blanc cristallisant dans l'alcool à 60° en fines aiguilles blanches, soyeuses, fondant à 104°, très solubles dans le chloroforme, le benzène, moins dans l'alcool et l'éther acétique.

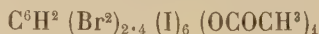
Analyse. — *Dosage du brome et de l'iode par la méthode à la chaux :*

Subst., 0^{gr},1955 ; Br Ag + I Ag, 0^{gr},3168 ; Cl Ag, 0^{gr},2235. — Trouvé : Br %, 42.88 ; I %, 33.12. — Calculé pour C⁶H³O Br² I : Br %, 42.30 ; I %, 33.59.

Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :

Subst., 0^{gr},1911 ; Br Ag, 0^{gr},1888. — Trouvé : Br %, 42.06.

IV. — Ether acétique



Cet éther a été préparé en maintenant à l'ébullition lente, avec réfrigérant, une solution de 1 gr. de phénol dibromoiodé dans 5 gr. d'anhydride acétique.

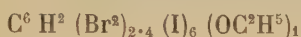
Le produit, précipité en versant la liqueur refroidie dans un grand excès d'eau, était cristallisé dans l'alcool à 60°.

Ainsi purifié, il constitue des aiguilles blanches fondant à 106.5-107°, très solubles dans le benzène, le chloroforme, l'éther acétique, moins dans l'acide acétique et l'alcool fort.

Analyse. — *Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr},165 ; Ag I, 0^{gr},0946. — Trouvé : I %, 30.99. — Calculé pour C⁸H³O²Br²I : I %, 30.23.

V. — Ether-oxyde éthylique



Une dissolution de 1^{gr} 80 du phénol trihalogéné dans 40 cc. d'alcool à 90° est additionnée de 5 à 6 cc. de soude N, puis de 3 gr. d'iodure d'éthyle. On porte la solution à l'ébullition pendant une heure environ, avec réfrigérant à reflux. La réaction terminée, on distille l'alcool et on étend d'eau le résidu de la distillation. Le produit huileux se concrète par refroidissement.

On le recueille, le pulvérise et le traite au mortier par 40 cc. d'eau renfermant 0^{gr} 30 de carbonate de soude en solution. On sépare l'éther-oxyde insoluble de la solution alcaline qui par addition d'un excès d'acide sulfurique étendu abandonne un peu du phénol trihalogéné non transformé. On dissout l'éther dans l'alcool chaud et la dissolution dépose en refroidissant 1^{gr} 20 du dérivé éthylé, cristallisé en aiguilles blanches, soyeuses, fusibles à 54°, très solubles dans l'éther acétique, le chloroforme, le benzène, moins dans l'alcool fort et l'acide acétique.

Analyse. — *Dosage du brome par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr}, 1682 ; Br Ag, 0^{gr}, 1555. — Trouvé : Br %, 39.34.
— Calculé pour $\text{C}^8 \text{H}^7 \text{O Br}^3 \text{I}$: Br %, 39.38.

TROISIÈME PARTIE

PHÉNOL TRIODÉ 1.2.4.6 OBTENU AVEC LES ACIDES IODO-5 ET DIODO-3.5-SALICYLIQUES

En faisant réagir l'iode et un alcali sur l'acide iodo-5 puis sur l'acide diiodo-3.5-salicylique, j'ai obtenu dans les deux cas le phénol triodé 1.2.4.6.

ACIDE IODO-5-SALICYLIQUE $C^6H^3 (I)_5 (OH)_2 (COOH)_4$
ET ACIDE DIODO-3.5-SALICYLIQUE
 $C^6H^2 (I^2)_{3.5} (OH)_2 (COOH)_4$
TRIIODO-2.4.6-PHÉNOL $C^6H^3 (I^3)_{2.4.6} (OH)_1$

I. — Historique des acides iodo-5 et diiodo-3.5-salicyliques

M. C. PROST (1) a fait l'historique détaillé de ces acides salicyliques iodés.

(1) Thèse de Doctorat, Fac. de Pharm. de Paris, année 1923-1924, n° 15.

II. — Préparation des acides iodo-5 et diiodo-3.5-salicyliques

Je les ai préparés par la méthode d'iodation de WESELSKY (2), qui consiste à faire réagir à froid sur l'acide salicylique en solution dans l'alcool l'iode et l'oxyde jaune de mercure.

On ajoute alternativement et peu à peu, en agitant, 25^{gr} 40 d'iode et 10^{gr} 80 d'oxyde de mercure à une solution de 13^{gr} 80 d'acide salicylique dans 100 cc. d'alcool à 90 centièmes. Il est bon de pulvériser au préalable très finement l'iode et l'oxyde jaune de mercure. La réaction se fait avec dégagement de chaleur. On sépare le biiodure de mercure formé de la solution alcoolique qu'on distille en grande partie et l'on additionne d'eau le résidu. On traite le produit obtenu par un litre d'une dissolution chaude renfermant 6 gr. de carbonate de soude, dans laquelle le produit de la réaction entre en solution. La liqueur, en refroidissant, dépose un peu de biiodure de mercure qu'on sépare. On acidule la solution alcaline par l'acide chlorhydrique ; on introduit le précipité blanc qui s'est ainsi formé dans un litre et demi d'eau chaude qu'on additionne peu à peu, vers l'ébullition, de 10 gr. de carbonate de baryte pulvérisé. On filtre la solution chaude des sels de baryum et on l'abandonne au refroidissement.

On obtient une première cristallisation de sels de ba-

(2) *Ann. der Chem.*, 1874, t. CLXXIV, p. 103.

ryum qu'on décompose en solution aqueuse par l'acide chlorhydrique. Le produit iodé ainsi obtenu (6^{gr} 85) est riche en acide diiodo-3.5-salicylique (4^{gr} 50) qu'on sépare par cristallisation dans l'alcool faible d'un produit fondant à 163-168° (2^{gr} 35).

Cet acide diiodo-3.5-salicylique est en aiguilles blanches, fines, fusibles à 228°, présentant toutes les propriétés de cet isomère diiodé, déjà étudié par MM. BRÉNANS et PROST (3).

Les eaux mères renfermant les sels de baryum fournissent par évaporation une seconde, puis une troisième cristallisation de sels de baryum qui décomposés séparément en milieu aqueux par l'acide chlorhydrique donnent un produit iodé (12^{gr} 35) d'un point de fusion variant de 178 à 183°, constitué surtout par de l'acide iodo-5-salicylique mélangé à un peu de l'isomère 1. 2. 3. Un mélange à parties égales de ces deux isomères fond à 173°.

Pour séparer ces isomères j'ai essayé de transformer le produit brut, mélange de ces isomères, fondant à 178-183°, en leurs éthers acétiques que j'ai tenté de séparer par de nombreuses cristallisations.

III. — Ethers acétiques

On maintient à l'ébullition pendant une heure le composé (12^{gr} 35) additionné de 35 gr. d'anhydride acétique. On verse la solution refroidie dans beaucoup d'eau ; le

(3) *Comp. rend.*, 1923, t. CLXXVI, p. 1626.

précipité d'abord huileux se prend, après un certain temps et par agitation, en une masse blanche pulvérulente. On essore le précipité, on le lave, on le sèche ; il pèse 13 gr.

Cristallisé dans un mélange à volumes égaux de chloroforme et d'éther acétique, il fournit d'abord 4^{gr} 60 d'un produit en aiguilles blanches, fusibles à 166°, qui constitue l'éther acétique pur $C^6H^3(I)_5(OCOCH^3)_2(COOH)_1$ décrit par MM. BRENANS et PROST (*loc. cit.*). La seconde cristallisation fournit des aiguilles fusibles à 164-166° (1^{gr} 40), la troisième un produit fondant à 140-158° (1^{gr} 40) ; les eaux mères additionnées de benzène abandonnent 1^{gr} 50 d'un produit fondant à 136° dont le point de fusion ne s'élève pas après cristallisation dans l'alcool faible.

Les produits de la seconde et de la troisième cristallisation sont cristallisés à nouveau dans l'alcool à 60° : on obtient ainsi de l'éther acétique pur 1, 2, 5, fusible à 166°, puis un produit fusible vers 136-137°.

Saponification de l'éther acétique :



On maintient à l'ébullition pendant deux heures une dissolution de 15^{gr} 30 de l'éther acétique fusible à 166° dans 125 cc. d'alcool absolu, additionnée de 60 cc. de soude étendue renfermant 4 gr. d'alcali. On distille l'alcool, on dilue la liqueur résiduelle avec de l'eau et on acidule la solution obtenue par 50 cc. d'acide sulfurique 2N. Le précipité blanc ainsi formé est recueilli, lavé, séché ; fond à 198° et constitue l'acide iodo-5-salicylique à l'état pur.

Saponification du produit acétylé fusible vers 137°

On a traité 14^{gr} 50 de ce produit provenant de plusieurs préparations, par 150 cc. de soude diluée, renfermant 15^{gr} d'alcali, et on a maintenu la liqueur pendant deux heures au B. M. bouillant. La solution a été additionnée d'un excès d'acide sulfurique étendu, et le précipité obtenu a été cristallisé dans l'alcool à 60°. On a recueilli une première cristallisation d'un composé fondant à 174° (7^{gr}) et une seconde cristallisation d'un produit fondant à 172-184° (5 gr.)

Ces produits constituent encore un mélange des isomères iodo-salicyliques 1.2.5 et 1.2.3 impossibles à séparer et par leurs sels de baryum, comme on l'a vu plus haut, et par leurs éthers acétiques.

IV. — **Ethers-sels éthyliques**

J'ai tenté leur séparation en préparant les éthers-sels éthyliques.

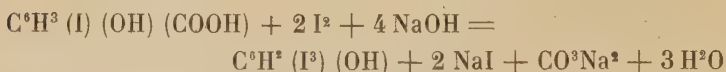
Dans ce but on dissout 8^{gr} 90 du produit fondant à 172-174-184° dans 80 cc. d'alcool absolu ; la solution additionnée de 12^{gr} d'acide sulfurique concentré est maintenue à l'ébullition pendant douze heures. On distille l'alcool, étend d'eau le résidu. Le précipité ainsi obtenu est traité par 100 cc. d'une solution aqueuse renfermant 1^{gr} 50 de carbonate de soude pour enlever les acides iodosalicyliques non transformés. Au bout de deux heures de contact on sépare par filtration la solution alcaline des iodosalicylates d'éthyle. La solution al-

caline additionnée d'acide sulfurique dilué abandonne 3^{gr} 55 d'acide iodo-5-salicylique, fondant à 193-195°.

Le mélange des iodosalicylates d'éthyle, cristallisé dans l'alcool à 60°, donne 2^{gr} 60 d'un composé fusible à 71°, constitué par l'iodo-5-salicylate d'éthyle décrit par MM. BRENANS et PROST (*loc. cit.*) puis un composé liquide, difficilement entraîné à la vapeur d'eau, formé par l'iodo-3-salicylate d'éthyle.

V. — Préparation du phénol triiodé 1.2.4.6 à partir de l'acide iodo-5-salicylique

L'iode en présence de soude réagit sur l'acide iodo-5-salicylique d'après l'équation :



A une dissolution de 2^{gr} 64 d'acide iodo-5-salicylique dans 40 cc. de soude N étendue à un litre et demi avec de l'eau, on ajoute 500 cc. d'une solution d'iode iodurée renfermant 5^{gr} 10 d'iode. La liqueur se décolore en partie, et après une heure de contact on l'additionne d'un excès d'acide sulfurique dilué. On enlève l'iode qui n'a pas réagi au moyen de gaz sulfureux. Le précipité blanc rosé est traité par un litre d'eau bouillante. Le mélange maintenu à l'ébullition est additionné peu à peu d'un excès de carbonate de baryte qui transforme l'acide iodo-5-salicylique qui n'a pas réagi en sel de baryum soluble sans attaquer le triiodophénol formé dans la réaction. On sépare par filtration le phénol triiodé, mé-

langé à l'excès de carbonate de baryte, de la solution d'iodosalicylate de baryum. On traite le mélange sur le filtre avec de l'acide chlorhydrique dilué qui enlève le carbonate. Le triiodophénol restant, séché, est dissous dans le benzène à chaud ; par refroidissement de la solution filtrée il cristallise en aiguilles blanches, fusibles à 157° , présentant toutes les propriétés de l'isomère $C^6 H^2 (I^3)_{2,4,6} (OH)_1$ déjà obtenu et étudié par M. P. BRENNANS (1). Le rendement est de 2^{gr} 70.

La solution du sel de baryum acidulée au moyen de l'acide chlorhydrique laisse déposer un produit iodé, blanc, fusible à 140° et au-dessus.

Si on répète la même expérience dans les mêmes conditions, sauf que la soude est remplacée par le carbonate de soude, on obtient encore le triiodo-2.4.6-phénol, mais avec un rendement moindre (1^{gr} 50).

VII. — Préparation du phénol triiodé 1.2.4.6 à partir de l'acide diiodo-3.5-salicylique

En ajoutant à une dissolution de 3^{gr} 90 (une molécule) d'acide diiodo-3.5-salicylique dans 20 cc. de soude N, étendue à un litre et demi, une solution d'iode iodurée renfermant 2^{gr} 54 d'iode (une molécule), il se forme tout de suite un précipité peu abondant et la liqueur se décolore progressivement. Au bout d'une heure, on achève la précipitation par addition d'acide sulfurique

(1) *Compt. rend.*, 1901, t. CXXXII, p. 831.

dilué, et on enlève un peu d'iode qui n'a pas réagi au moyen du gaz sulfureux.

Le précipité, teinté de rose, est un mélange de triiodophénol et d'acide diiodosalicylique qu'on sépare par la méthode au carbonate de baryum indiquée précédemment.

Le triiodophénol obtenu (1^{gr} 55) cristallise dans le benzène en aiguilles fines, blanches, fusibles à 157°.

Analyse. — *Dosage de l'iode par le procédé de MM. BAUBIGNY et CHAVANNE :*

Subst., 0^{gr},1978 ; AgI, 0^{gr},2937. — Trouvé : 1 %, 80.26. — Calculé pour $C^6H^3OI^3$: 1 %, 80.70.

Si on refait l'expérience en employant pour une molécule d'acide diiodosalicylique deux molécules d'iode et quatre molécules de soude, on obtient dès le début de la réaction un précipité coloré qui augmente pendant l'heure que dure la réaction.

On acidule le mélange par l'acide sulfurique dilué et on enlève l'iode en excès par le gaz sulfureux.

Le produit obtenu, rouge foncé, insoluble dans l'alcool, est le rouge de Lautemann $C^6H^4I^2O$, étudié par de nombreux chimistes ; il provient, selon M. BOUGAULT (1), de la transformation, sous l'action de l'iode en excès et en milieu alcalin, du phénol triiodé 1.2.4.6 formé d'abord dans la réaction.

(1) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1908, t. XXVIII, p. 150.

QUATRIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR UNE DÉCOMPOSITION POSSIBLE DES ACIDES IODO-5, BROMO-5, CHLORO-5 ET DIBROMO-3.5-SALICYLIQUES DANS L'ORGANISME ANIMAL

I. — Généralités

Il m'a paru intéressant de rechercher comment les acides salicyliques halogénés se comportaient dans l'organisme animal.

Sans entreprendre l'étude toxicologique de ces composés, je me suis proposé de rechercher ces acides halogénés, ou leurs produits de décomposition, dans l'urine de lapins, auxquels j'avais administré ces corps par voie buccale.

J'ai observé les phénomènes pathologiques occasionnés par l'introduction de ces composés dans l'organisme animal. Extrêmement toxiques quand on les adminis-

tre par injection intraveineuse, ces corps sont au contraire bien tolérés par voie stomacale et ne déterminent aucun trouble sérieux dans l'organisme, du moins lorsqu'on les emploie à des doses modérées. Sur ce point ils se rapprochent de l'acide type, à la série duquel ils appartiennent, l'acide salicylique ; leurs propriétés physiques et chimiques sont également voisines des propriétés de cet acide phénol.

J'ai pensé que les analogies de ces dérivés halogénés avec l'acide salicylique se poursuivaient dans le processus d'élimination par l'urine.

On sait que les composés phénoliques s'éliminent principalement en association avec l'acide sulfurique et l'acide glycuronique. La propriété de s'unir avec l'acide sulfurique n'existe plus pour l'acide salicylique, qui possède cependant une fonction phénol libre ; par contre, il s'associe en partie avec l'acide glycuronique, en partie avec le glycocholle, à la manière de l'acide benzoïque. Il est probable, d'après une théorie récente, que l'acide glycuronique ne se forme qu'après union du composé aromatique avec le glucose : la soudure des deux molécules se ferait par la fonction aldéhyde du glucose ; il y aurait ensuite oxydation de l'extrémité de la chaîne carbonée et remplacement de la fonction alcool primaire par un groupement carboxyle.

Les acides salicyliques chloré, bromé ou iodé, s'éliminent aussi en association avec l'acide glycuronique. J'ai obtenu la réaction de l'acide glycuronique sur l'urine de lapins qui avaient absorbé ces différents composés.

Pour déceler les phénomènes toxiques qui pouvaient être causés par ces produits, j'ai effectué sur l'urine les réactions de l'albumine, du sucre et des pigments biliaires. On verra plus loin qu'en général elles ont été négatives.

D'après M. FILIPPI (*loc. cit.*) l'acide dibromo-3.5-salicylique subit dans l'organisme une décomposition complète, et la totalité du brome se retrouve sous forme d'une combinaison inorganique. Cette affirmation m'a porté à rechercher, à propos des acides iodo-5, bromo-5 et dibromo-3.5-salicyliques, le brome et l'iode, soit libres, soit à l'état de sels minéraux.

Pour caractériser les halogènes libres, l'urine était agitée avec un solvant organique tel que le chloroforme ou le sulfure de carbone ; ces réactifs n'ont pas enlevé de brome ni d'iode. L'iode libre n'a pas été décelé non plus par l'empois d'amidon, le bromure ou l'iodure par addition ménagée d'eau de chlore à l'urine et agitation en présence de sulfure de carbone.

J'en ai conclu que les acides salicyliques halogénés ne subissaient pas dans l'organisme animal la décomposition indiquée par M. FILIPPI.

Le même auteur reconnaît d'ailleurs que l'acide diiodo-3.5-salicylique n'est pas décomposé, bien que son iode puisse être facilement dissocié *in vitro*, et attribue cette propriété au poids moléculaire élevé de cet acide diiodé.

J'ai recherché dans l'urine la présence de ces acides salicyliques halogénés, qui n'ont pas été décomposés par l'organisme. A cette fin, je me suis inspiré de la mé-

thode indiquée par M. HÉRISSEY (1) pour la recherche de l'acide salicylique dans le sérum sanguin.

Le principe de cette méthode est basé sur la grande solubilité de l'acide salicylique dans l'éther.

Si on épuise par ce solvant le liquide physiologique, acidulé au moyen d'un acide fort, on obtient une solution étherée d'acide salicylique, qui est séchée sur du sulfate de soude anhydre, puis agitée avec une solution aqueuse très diluée de perchlorure de fer. Cette dernière prend une coloration violette généralement très nette. En cas d'échec, M. HÉRISSEY indique comment on peut obtenir cette coloration en versant le tout dans un petit cristalliseur, et laissant évaporer spontanément la solution étherée.

Les acides salicyliques halogénés que je me proposais de caractériser donnent sensiblement la même réaction que l'acide salicylique avec le perchlorure de fer. J'ai modifié légèrement la technique précédente pour arriver à l'identification de ces composés.

La solution étherée, séchée sur le sulfate de soude, est distillée au B.-M. Le résidu, souvent visqueux et fortement coloré, est traité par l'eau et un alcali de façon à obtenir, en s'aidant de la chaleur s'il est nécessaire, une solution aussi complète que possible. Cette dernière, filtrée et décomposée par un acide, abandonne le produit recherché qui est recueilli, puis lavé et séché. On le soumet alors aux réactions susceptibles de l'identifier.

(1) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922, t. XXVI, p. 326.

Bien que les quantités sur lesquelles j'ai opéré fussent souvent très réduites, j'ai toujours obtenu des résultats d'une netteté parfaite.

II. — Acide iodo-5-salicylique

J'ai tout d'abord étudié l'élimination de l'acide iodo-5-salicylique dont les réactions d'identité me paraissaient offrir le plus de garantie.

Pour administrer commodément ce composé, il convenait de le solubiliser à l'aide d'un réactif qui ne fût pas nocif pour l'animal. J'eus recours à l'ammoniaque ; mais la solution obtenue ne tardait pas à se colorer intensivement en jaune brun.

La solubilité facile de l'aspirine dans l'ammoniaque me fit songer à dissoudre dans ce réactif non l'acide iodosalicylique lui-même, mais son éther acétique. La solution se fait aisément, et, préparée au moment du besoin, elle ne présente aucune altération.

Deux grammes d'éther acétique de l'acide iodo-5-salicylique étaient additionnés de 20 cc. d'eau, puis goutte à goutte d'ammoniaque, jusqu'à dissolution. La solution obtenue était introduite au moyen de la sonde œsophagienne dans l'estomac d'un lapin, dont l'urine préalablement analysée ne contenait ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires, mais de faibles quantités d'acide glycuronique.

L'ingestion du produit acétylé détermina chez l'animal une rétention urinaire très nette avec perte de l'appétit. Une alimentation riche en feuilles de choux per-

mit d'obtenir au bout de quelques jours une quantité d'urine suffisante pour y pratiquer les réactions indiquées plus haut.

Elle ne contenait ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires; le produit ne paraissait donc pas avoir engendré de phénomènes toxiques chez l'animal.

L'acide glycuronique était par contre très abondant: l'éther utilisé dans la réaction de Tollens se colorait en violet foncé. Ce résultat confirme bien que l'acide iodo-5-salicylique est éliminé en association avec l'acide glycuronique, et ce, à la manière de l'acide salicylique lui-même.

La recherche de l'iode libre à l'aide de solvants organiques ou d'empois d'amidon est restée négative.

Je n'ai pas davantage réussi à déceler l'existence d'iode par addition d'eau de chlore à l'urine acide, et agitation en présence de chloroforme.

L'épuisement de l'urine par l'éther suivant la technique déjà exposée m'a permis d'isoler l'acide iodo-5-salicylique inaltéré, et de l'identifier très exactement.

Une quantité d'urine voisine de 125 cc. était acidulée par 5 gr. d'acide sulfurique pur, qui déterminait la production d'une mousse abondante due à l'alcalinité de l'urine. Le liquide acide, généralement de couleur brun rougeâtre était épuisé dans une grande ampoule à décantation au moyen de 200 cc. d'éther. Le mélange était agité avec précaution par renversements successifs pour éviter une émulsion trop abondante, puis soumis à quelques mouvements circulaires pour séparer le plus complètement possible la partie aqueuse de la couche

éthérée surnageante. Après repos de quelques heures le liquide acide était séparé et épuisé à nouveau par 200 cc. d'éther. Le mélange, plus fortement émulsionné après cette seconde opération, était abandonné au moins douze heures à lui-même. Après ce temps, la séparation des deux couches liquides se faisait généralement bien. Les liqueurs éthérées, réunies et séchées par agitations répétées avec 100 gr. de sulfate de soude anhydre pur, étaient filtrées et distillées au B. M. Le résidu huileux de couleur jaune brunâtre était additionné de 50 cc. d'eau distillée chaude. Le résidu se prenait alors en une masse solide brune qui se dissolvait incomplètement dans l'eau. En ajoutant au mélange 3 à 4 cc. de soude N le produit entraînait presque totalement en dissolution à chaud. La liqueur obtenue, filtrée, était acidulée par un excès d'acide sulfurique. Un fin précipité, encore coloré en brun, se séparait aussitôt. Il était recueilli sur un filtre et lavé.

Les eaux mères donnaient avec le perchlorure de fer une coloration violette disparaissant par addition d'acide chlorhydrique.

Le précipité, supposé être de l'acide iodo-5-salicylique, était soumis aux réactions suivantes :

Une portion, chauffée dans une capsule de porcelaine, noircissait par production de charbon. C'était donc un corps organique.

Une autre portion de ce précipité était dissoute dans l'eau bouillante. Une trace de perchlorure de fer colorait la liqueur en violet foncé. C'est là une réaction com-

mune à l'acide salicylique et aux acides salicyliques halogénés.

Une troisième portion était calcinée avec un peu de soude caustique, et le résidu repris par l'eau. La solution alcaline filtrée, acidulée par l'acide sulfurique, était additionnée de chloroforme, puis d'eau de chlore versée goutte à goutte. Le chloroforme devenait rose violacé après agitation, par suite de l'iode déplacé. Le précipité était donc un composé iodé.

Le reste du précipité dissous à chaud dans la benzine fournit une liqueur brune qui, filtrée, dépose par refroidissement des cristaux fondant à 196-197°. Or le point de fusion de l'acide iodo-5-salicylique est 198°.

Le composé organique, isolé de l'urine par épuisement à l'éther, et dans lequel l'iode a été facilement caractérisé, est donc l'acide iodo-5-salicylique, dont on avait utilisé l'éther acétique.

III. — Acides bromo-5, chloro-5 et dibromo-3.5-salicyliques

J'ai répété les mêmes opérations avec les éthers acétiques des acides bromo-5, chloro-5 et dibromo-3.5-salicyliques.

Des quantités d'éthers acétiques, variant de 0^{gr} 90 à 1^{er} 25 et dissoutes dans l'ammoniaque, étaient administrées à des lapins femelles au moyen de la sonde œsophagienne.

Grâce à l'amabilité de M. QUINQUAUD, Assistant de M. GLEY, au Collège de France, l'urine était recueillie par sondage de l'animal, douze heures environ après l'inges-

tion. Elle était ainsi plus fluide et beaucoup moins fermentescible qu'après avoir séjourné dans les appareils collecteurs ordinairement utilisés. La technique des différentes réactions effectuées sur cette urine se trouvait de ce fait grandement facilitée.

Dans l'ensemble les résultats obtenus avec les éthers des acides bromo-5, chloro-5 et dibromo-3.5-salicyliques, furent en tous points comparables aux résultats que m'avait fournis l'éther acétique de l'acide iodo-5-salicylique. Il sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Acide iodo-5- salicylique P. F. 198°	Acide bromo-5- salicylique P. F. 167°	Acide chloro-5- salicylique P. F. 172°	Acide dibromo-3.5- salicylique P. F. 223°
Recherche de l'acide glycuronique	+	+	+	+
Recherche de l'albumine	—	—	—	—
Recherche du glucose ..	—	—	—	—
Recherche des pigments biliaires	—	—	+	—
Recherche de l'halogène libre	—	—	—	—
Recherche de l'halogène à l'état de sel d'hydrate	—	—	—	—
Recherche de l'acide libre après extraction à l'éther	+	+	+	+
Recherche de l'halogène dans le produit ainsi isolé	+	+	+	+
Réaction du perchlorure de fer sur le même produit	+	+	+	+
Point de fusion de ce produit :				
Après purification.	196-197°			
Sans purification		145-160°	170°	205-215°

L'acide chloro-5-salicylique, seul, fit apparaître des pigments biliaires dans l'urine.

Pour caractériser l'acide chlorosalicylique, le produit isolé par épuisement à l'éther était, en partie, calciné avec de la soude exempte de chlore et le résidu repris par l'eau. La liqueur alcaline filtrée, additionnée d'un excès d'acide azotique, donnait avec l'azotate d'argent un précipité très net de chlorure d'argent, facilement soluble dans l'ammoniaque.

Le brome de l'acide bromo-5-salicylique était mis en évidence de la façon suivante. Après calcination, avec de la soude exempte de brome, du produit isolé par épuisement à l'éther, le résidu était repris par l'eau. La liqueur alcaline filtrée, acidulée par l'acide sulfurique, était additionnée d'eau de chlore par petites portions et agitée en présence de chloroforme qui se colorait en brun foncé par le brome déplacé.

Contrairement à l'opinion émise par M. FILIPPI j'ai trouvé que l'acide dibromosalicylique était éliminé entièrement à l'état organique. Le brome a été caractérisé dans ce composé comme il vient d'être dit pour l'acide bromo-5-salicylique.

Ces trois acides salicyliques halogénés ont donné la réaction caractéristique avec le perchlorure de fer.

Les points de fusion de ces différents composés n'ont pu être pris que sur les produits non purifiés par cristallisations successives. Ils sont de ce fait inférieurs aux points de fusion donnés pour les produits purs.

En résumé, chez le lapin, les acides salicyliques halogénés, du moins les acides iodo-5, bromo-5, chloro-5 et

dibromo-3.5-salicyliques, ne font généralement pas apparaître, après ingestion par voie buccale, d'éléments anormaux dans l'urine.

Par contre, ils provoquent la production d'acide glycuronique, ce qui permet de conclure qu'ils sont éliminés en association avec ce composé, à la manière de l'acide salicylique.

Ils ne subissent pas de décomposition dans l'organisme ; le chlore, le brome et l'iode ne se retrouvent dans l'urine ni à l'état libre, ni à l'état de chlorure, de bromure ou d'iodure.

Ils sont éliminés entièrement à l'état organique et peuvent être caractérisés de façon certaine après extraction de l'urine au moyen de l'éther sulfurique.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE

I. — La méthode peu pratique de HÜBNER et BRENNEN qui consiste à traiter un mélange refroidi d'acide salicylique et de sulfure de carbone par le chlore ne m'a pas permis d'obtenir l'acide chloro-5-salicylique.

Par contre, la saponification du chloro-5-salicylate d'éthyle, préparé suivant le procédé de M. MAZZARA, m'a donné l'acide chloro-5-salicylique avec un bon rendement.

J'ai vérifié la constitution de l'acide chloro-5-salicylique ainsi obtenu en comparant ses propriétés à celles de l'isomère 1-2-5 résultant de la décomposition du chlorhydrate du diazo de l'acide amino-5-salicylique, d'après la réaction de SANDMEYER.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^3(Cl)_3(OCOCH^3)_2(COOH)_1$.

En traitant l'acide chloro-5-salicylique par l'iode en présence de soude, j'ai obtenu le phénol chlorodiiodé $C^6H^2(Cl)_2(I^2)_{2.6}(OH)_1$, que MM. HUNTER et JOYCE avaient eux-mêmes obtenu par une méthode différente, à partir du p-chlorophénol.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2 (Cl)_4 (I^2)_{2.6} (OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2 (Cl)_4 (I^2)_{2.6} (OC^2H^5)_1$, qui n'étaient pas encore connus.

II. — L'action de l'iode, en milieu alcalin, sur l'acide dichloro-3.5-salicylique m'a conduit au phénol dichloro-iodé $C^6H^2 (Cl^2)_{2.4} (I)_6 (OH)_1$, composé nouveau, dont j'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2 (Cl^2)_{2.4} (I)_6 (OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2 (Cl^2)_{2.4} (I)_6 (OC^2H^5)_1$, qui n'avaient pas été décrits.

DEUXIÈME PARTIE

I. — Parmi les procédés de préparation de l'acide bromo-5-salicylique, celui de A. HAND, qui consiste à introduire de l'acide salicylique finement pulvérisé dans une solution sulfocarbonique de brome, est peu commode et m'a donné de médiocres résultats.

En traitant, comme l'indiquent MM. LEULIER et PINET, une suspension d'acide salicylique dans l'eau oxygénée par l'acide bromhydrique, je n'ai pas obtenu de résultats plus satisfaisants.

Seule, la méthode de MM. HEWITT, KENNER et SILK, qui font réagir le brome en quantité théorique sur une dissolution d'acide salicylique dans l'acide acétique, additionnée d'acide sulfurique, m'a fourni l'acide bromo-5-salicylique à l'état pur, avec un rendement assez intéressant.

Je me suis assuré que l'acide bromosalicylique ainsi obtenu était bien l'isomère 1.2.5 ; dans ce but, je l'ai

comparé avec l'isomère 1.2.5 préparé en décomposant par l'acide bromhydrique le sulfate du diazo de l'acide amino-5-salicylique $C^6H^3 (N = N - SO^3H)_5 (OH)_2 (COOH)_1$.

J'ai en outre préparé l'éthier acétique $C^6H^3 (Br)_5 (OCOCH^3)_2 (COOH)_1$ et l'éther-sel éthylique $C^6H^3 (Br)_5 (OH)_2 (COOC^2H^5)_1$.

L'action de l'iode en présence de soude sur l'acide bromo-5-salicylique m'a fourni un composé nouveau, le phénol bromodiodé $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OH)_1$.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2 (Br)_4 (I^2)_{2.6} (OC^2H^5)_1$, corps non décrits.

J'ai étudié l'action du carbonate de soude sur ce phénol trihalogéné qui se transforme, sous l'influence de ce réactif, en un composé rouge insoluble, analogue au rouge de Lautemann.

J'ai montré que ce corps rouge renfermait du brome et de l'iode, de même que les eaux mères de sa préparation. En conséquence, ce corps n'est pas identique au rouge de Lautemann lui-même, et la formule attribuée à ce dernier composé par KAMMERER et BENZINGER est sans doute inexacte.

II. — En ajoutant un excès de brome à une solution acétique d'acide salicylique, selon le procédé de MM. LELLMANN et GROTHMANN, j'ai obtenu l'acide dibromo-3.5-salicylique ; mais le rendement en produit pur n'était pas très élevé.

La méthode de bromuration de l'acide salicylique au

moyen du mélange (hydracide et eau oxygénée), due à MM. LEULIER et PINET, m'a fourni, au lieu de l'acide dibromo-3.5-salicylique, le tribromo-2.4.6-phénol. J'ai identifié ce composé en préparant son éther acétique et son éther éthylique, dont les propriétés sont connues.

L'action du réactif (iode + alcali) sur l'acide dibromo-3.5-salicylique m'a permis d'obtenir le dibromo-2.4-iodo-6-phénol, composé nouveau.

J'ai préparé l'éther acétique $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OCOCH^3)_1$ et l'éther-oxyde éthylique $C^6H^2 (Br^2)_{2.4} (I)_6 (OC^2H^5)_1$ qui n'étaient pas encore décrits.

TROISIÈME PARTIE

La méthode d'iodation de WESELSKY, à l'iode et à l'oxyde jaune, m'a fourni les acides salicyliques monoiodé $C^6H^3 (I)_5 (OH)_2 (COOH)_1$ et diiodé $C^6H^2 (I^2)_{3.5} (OH)_2 (COOH)_1$.

J'ai tenté de séparer les isomères 1.2.5 et 1.2.3, qui se forment simultanément dans la réaction précédente, en passant par les éthers acétiques et les éthers-sels éthyliques de ces composés.

L'action de l'iode en solution alcaline sur les acides iodo-5 et diiodo-3.5-salicyliques m'a fourni dans les deux cas le triiodo-2.4.6-phénol.

En opérant avec une quantité d'iode deux fois plus grande, il se forme, dès le début de la réaction, un précipité coloré qui n'est autre que le rouge de Lautemann.

QUATRIÈME PARTIE

J'ai fait quelques essais pour savoir si les acides salicyliques halogénés étaient décomposés dans l'organisme animal.

Mes expériences ont porté sur les acides chloro-5, bromo-5, iodo-5 et dibromo-3.5-salicyliques.

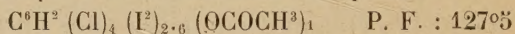
J'ai cherché vainement à caractériser l'élément halogène soit libre, soit à l'état de combinaison minérale, dans l'urine de lapins qui avaient absorbé ces composés. Par contre, j'ai toujours réussi à extraire de ce milieu les acides salicyliques halogénés à un état de pureté suffisant pour les identifier avec une grande certitude.

J'ai remarqué que l'élimination de ces produits s'accompagne d'une production abondante d'acide glycuronique, sans apparition de symptômes pathologiques sérieux.

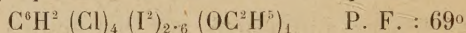
Au cours de ce travail, j'ai résumé d'une façon aussi complète et aussi fidèle que possible les recherches antérieures de nombreux chimistes, notamment sur les acides salicyliques halogénés que j'ai dû préparer pour les transformer en phénols chloroiodés et bromoiodés correspondants. Cette partie bibliographique sera peut-être de quelque utilité à ceux qui reprendront l'étude de ces différents composés.

COMPOSÉS NOUVEAUX
FIGURANT DANS LE PRÉSENT TRAVAIL :

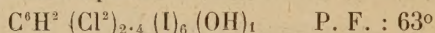
Ether acétique du chloro-4-diiodo-2.6-phénol :



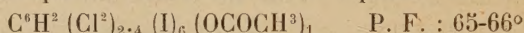
Ether éthylique du chloro-4-diiodo-2.6-phénol :



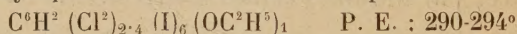
Dichloro-2.4-iodo-6-phénol :



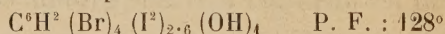
Ether acétique du dichloro-2.4-iodo-6-phénol :



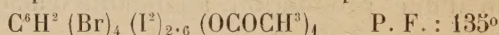
Ether éthylique du dichloro-2.4-iodo-6-phénol :



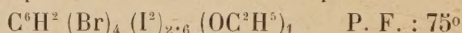
Bromo-4-diiodo 2.6-phénol :



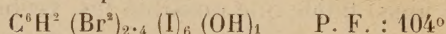
Ether acétique du bromo-4-diiodo-2.6-phénol :



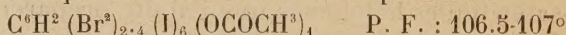
Ether éthylique du bromo-4-diido-2.6-phénol :



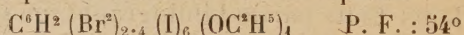
Dibromo-2.4-iodo-6-phénol :



Ether acétique du dibromo-2.4-iodo-6-phénol :



Ether éthylique du dibromo-2.4-iodo-6-phénol :



Vu, bon à imprimer,
le Président de la thèse,
BOUGAULT.

Vu, le Doyen de la Faculté,
RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

